

**Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. J. Volkmann**

**Langzeitkorrelation evozierter Potentialparameter
mit dem klinischen Verlauf
bei Patienten mit Multipler Sklerose**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Stefanie Fackelmann
aus Nordheim am Main**

Würzburg, März 2011

Referent: Professor Dr. med. K. Reiners

Korreferentin: Professor Dr. med. C. Matthies

Dekan: Professor Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2011

Die Promovendin ist Ärztin

Für
Dr. med. B.A. Kallmann,
sowie für
meine Kinder Aaron und Johanna Fackelmann.

INHALT

1.	<u>EINLEITUNG</u>	1
1.1	Klinik, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose	1
1.2	Evozierte Potentiale und ihre Rolle in der klinischen MS-Diagnostik	5
1.3	Ziel der Studie	6
2.	<u>PATIENTEN UND METHODEN</u>	9
2.1	Patientenkollektiv	9
2.1.1	Einschlusskriterien	9
2.1.2	Altersverteilung, Verlaufstypen,	10
2.1.3	Gruppeneinteilung	12
2.2	Evozierte Potentiale	15
2.2.1	Somatosensorisch evozierte Potentiale	15
2.2.2	Magnet-evozierte Potentiale	18
2.2.3	Visuell evozierte Potentiale	20
2.3	Datenerfassung	22
2.3.1	Basis-Score	22
2.3.2	Δ-EP-Score	24
2.3.3	Multiple Sclerosis Documentation System (MSDS)	26
2.4	Statistische Berechnungen	26
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	28
3.1	Korrelation einzelner Parameter mit der EDSS	28
3.1.1	Einzelparameter der SEP	28
3.1.2	Einzelparameter der MEP	30

3.1.3	Einzelparameter der VEP	32
3.2	Korrelation Evozierter Potentiale mit der EDSS	34
3.2.1	Basisscore der SEP	34
3.2.2	Basisscore der MEP	36
3.2.3	Basisscore der VEP	38
3.2.4	Kombinationen der Basisscores	40
3.3	Evozierte Potentiale als mögliche Prädiktoren zukünftiger Krankheitsverläufe	41
3.3.1	Bedeutung der Anzahl an pathologischen Untersuchungen für den Behinderungsgrad	41
3.3.2	Odds ratio	43
4.	<u>DISKUSSION</u>	45
4.1	Verbindungen zwischen Evozierten Potentialen und der EDSS	45
4.2	Bedeutung des Untersuchungszeitpunktes für die Prognostizierbarkeit des individuellen Krankheitsverlaufes	46
4.3	Klinische Relevanz der Evozierten Potentiale	48
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	50
6.	<u>LITERATURANGABEN</u>	53
7.	<u>VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN</u>	57
7.1	Abbildungen	57
7.2	Tabellen	58
8.	<u>ANLAGE</u>	

VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

CD4	Lymphozytenrezeptor
CD8	Lymphozytenrezeptor
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EP	Evozierte Potentiale
FS	Funktionssystem
LP	Lumbalpunktion
MEP	Magnet-evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPMS	Primär progrediente MS
SEP	Somato-sensibel evozierte Potentiale
SQL	Structured query language
T1-Wichtung	Spezielle Darstellung der MRT, z.B. zur Differenzierung alter und aktiver Entzündungsherde mittels Gadolinium-Gabe.
T2-Wichtung	Darstellung der MRT, z.B. zum Ermitteln der Anzahl der Entzündungsherde.
VEP	Visuell evozierte Potentiale
ZML	Zentral-motorische Leitungszeit
ZNS	Zentralnervensystem

1. Einleitung

1.1 Klinik, Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), die meist bei Menschen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr manifest wird. Sie beginnt in etwa 90% der Fälle schubförmig und geht bei etwa der Hälfte der Patienten nach einigen Jahren in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf über. Bei Patienten, bei denen sich kein initialer Schub eruieren lässt, spricht man vom primär chronisch-progredienten Verlaufstyp. Ein Schub sollte definitionsgemäß länger als 24 Stunden andauern und nicht auf Infekte, Temperaturerhöhungen (Uhthoff-Phänomen) oder andere Erklärungen zurückzuführen sein. Zudem müssen mindestens 30 Tage seit dem vorherigen Schub vergangen sein; das frühere Auftreten neuer Symptome wird dem vorangegangenen Schub zugeordnet.

Aufgrund des ubiquitären Auftretens der typischen perivenösen Entzündungsherde im Zentralnervensystem sind die klinischen Symptome vielfältig und reichen von Visusverlust über spastische Paresen, Sensibilitätsstörungen, Hirnstammsymptome und cerebellärer Ataxie bis zu Blasen-, Sexualfunktions- und Mastdarmstörungen. Auch psychische und kognitive Veränderungen sind möglich.

Die Entzündungsherde entstehen initial durch eine Aktivierung von T-Lymphozyten, wobei sowohl CD4-positive Helferzellen als auch CD8-positive zytotoxische T-Zellen eine Rolle spielen. Die Rekrutierung von Makrophagen führt im Verlauf zum Abbau der Myelinscheiden. Je nach Aktivität von Immunzellen und Oligodendrozyten kommt es zu ausgebrannten Herden, reaktiver Gliose oder zur Remyelinisierung. Entsprechend dem Grad der Remyelinisierung kann es zu teilweiser Erholung, zur Restitutio ad integrum oder zur Persistenz der Beschwerden kommen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Erholungsmöglichkeit ab, und es bleiben häufiger Symptome zurück. Als Korrelat dazu nehmen die reaktive Gliose und der axonale Schaden der Nervenfasern zu.

Ebenso wenig wie die Lokalisation der Symptome kann der Verlauf der Erkrankung zu Beginn eingeschätzt werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten geht die Erkrankung in einen sekundär chronisch-progredienten Verlauf über. Das Spektrum der Verläufe reicht von benignen (z.B. mehr als 15 Jahre ohne wesentliche Einschränkungen) zu malignen Verläufen (signifikante Behinderung nach kurzer Zeit). Die Prognose hängt von verschiedenen Faktoren ab. So haben frühe motorische Symptome oder ein polysymptomatischer Beginn eine eher schlechtere Prognose [4]. Bei der neurologischen Untersuchung sollte der aktuelle klinische Status zur besseren Verlaufsbeurteilung in Form der Expanded Disability Status Scale (EDSS) erfasst werden [13]. Hierzu werden acht Funktionssysteme (Motorik, Zerebellum, Hirnstamm, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, kognitive Beeinträchtigungen und andere Störungen) jeweils mit Punkten bewertet und zu einem Gesamtwert gemäß einer Tabelle zusammengefasst. Die Skala reicht von 0 (= keine Behinderung) bis 10 (= Tod durch MS) (s. Anlage).

Die epidemiologischen Daten weisen auf ca. zwei Millionen betroffene Menschen weltweit hin mit einer jährlichen Inzidenz von 3,5 – 5 pro 100.000 Einwohner und steigender Tendenz. Frauen sind 2-3mal häufiger betroffen als Männer. Geographisch gesehen tritt die MS vorwiegend in gemäßigten Breiten nördlich und südlich des Äquators auf.

Die Diagnosestellung einer sicheren MS war bis zum Jahr 2000 erst nach mindestens zwei Schüben möglich, da eine räumliche und zeitliche Dissemination nachgewiesen werden musste. Um die Diagnose bereits nach dem ersten Schub stellen zu können, haben McDonald et al. 2001 die Diagnosekriterien erneuert und die apparativen und labortechnischen Möglichkeiten, wie den Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, die Magnetresonanztomographie (MRT) und auch die Visuell evozierten Potenziale (VEP) stärker gewichtet [16]. 2005 wurden diese Kriterien von Wiendl et al. für den deutschen Sprachraum überarbeitet und noch benutzerfreundlicher gestaltet [30]. So kann die Diagnose MS nun bereits nach 31 Tagen gestellt werden, wenn mittels MRT der Nachweis neuer Herde und somit der Nachweis örtlicher und zeitlicher Dissemination gelingt (Tab.1).

Tabelle 1: Überarbeitete Diagnosekriterien für eine „sichere“ Multiplen Sklerose nach McDonald [30]

Schübe	Objektivierbare klinische Läsion	Weitere erforderliche Kriterien
2 oder mehr	2 oder mehr	Keine, klinische Evidenz ausreichend
2 oder mehr	1	<ul style="list-style-type: none"> • Räumliche Dissemination im MRT oder • Positiver Liquorbefund und 2 oder mehr MS-typische Läsionen im MRT oder • Weiterer klinischer Schub
1	1 oder mehr	<ul style="list-style-type: none"> • Zeitliche Dissemination im MRT oder • Zweiter klinischer Schub
1 (monosymptomatische Präsentation)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Räumliche Dissemination im MRT oder 2 oder mehr MS-typische. MRT-Läsionen mit positivem Liquorbefund UND zeitliche Dissemination im MRT oder zweiter klinischer Schub
0 (PPMS)	1	Kontinuierl. Krankheitsprogression und zwei der Folgenden über 1 Jahr: <ul style="list-style-type: none"> • Räumliche Dissemination im MRT • Mindestens 9 T2-Läsionen oder positive VEP + 4-8 T2-Läsionen • Mindestens 2 spinale Läsionen • Positiver Liquorbefund

Im T₂-gewichteten Magnetresonanztomogramm (MRT) können sich typischerweise periventrikuläre, aber auch subkortikale, infratentorielle und auch intraspinale Entmarkungsherde zeigen. Als Zeichen frischer Entzündungsaktivität können die Herde in der T1-Wichtung Kontrastmittel aufnehmen. So kann man mit Hilfe der T1-Wichtung in Verlaufskontrollen eine zeitliche und durch den Nachweis mehrerer Herde die räumliche Dissemination nachweisen. Die Lumbalpunktion (LP) ergibt bei mehr als 90% der MS-Patienten oligoklonale Banden als Zeichen intrathekaler Immunglobulinsynthese. Bei Krankheitsaktivität liegen meist eine leichte lymphozytäre Pleozytose sowie eine diskrete Eiweißerhöhung vor.

Zur Diagnosestellung können wie oben erwähnt auch die VEP herangezogen werden. Bei der Messung der VEP wird die Leitung in der gesamten Sehbahn, die von frontal bis occipital reicht, abgebildet. Liegen im Bereich dieser Strecke Entzündungsherde, wirken sich diese auf die Leitung aus; so kann man nicht nur bei Vorliegen einer Retrobulbärneuritis pathologische VEP erhalten.

Die Therapie eines akuten Schubes erfolgt meist mit einer hochdosierten intravenösen Cortison-Pulstherapie, die mit oder ohne Ausschleichen beendet werden kann. Die Immunsuppression kann in schweren Fällen auch durch eine Plasmapherese oder die intravenöse Gabe hochdosierter humaner Immunglobuline (IVIG) ergänzt werden.

Seit Ende der Neunziger Jahre hat die prophylaktische Therapie stark an Bedeutung zugenommen. Eingesetzt werden hier Immunmodulatoren wie β -Interferone und Glatirameracetat, welche eine Schubreduktion sowie eine langsamere Progression der Behinderung bewirken.

Zur Therapieeskalation steht als Monotherapie Natalizumab zur Verfügung. Wegen der Gefahr, dass unter dieser Therapie mit einer Häufigkeit von etwa 1:1.000 eine Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) eintreten kann, darf Natalizumab nur unter Beachtung strenger Kontraindikationen angewendet werden. Mitoxantron (Immunsuppressivum vom Anthrachinolintyp) ist als weiteres immunmodulierendes Medikament zugelassen; wegen der Gefahr einer toxischen Kardiomyopathie muss dabei

eine regelmäßige Kontrolle der linksventrikulären Ejektionsfraktion erfolgen und eine kumulative Grenzdosis eingehalten werden. Insbesondere bei primär chronisch verlaufender MS wird das immunsuppressive Azathioprin eingesetzt, das auch für die anderen MS-Verlaufsformen bei Kontraindikationen für Interferone zugelassen ist. Cyclophosphamid (Alkylans bei Gegenanzeigen zu Mitoxantron als Therapieversuch ohne Zulassung), Methotrexat (Folsäure-Antagonist, in Einzelfällen als Alternativ-Therapie) oder Ciclosporin A (alternativ zu Azathioprin) sind weitere, aber selten angewandte Behandlungsoptionen. In den USA ist Ende 2010 das erste oral einnehmbare MS-Prophylaktikum (Fingolimod) zugelassen worden. Ein weiterer oral angewandter Wirkstoff, das aus der Leukämiebehandlung bekannte Cladribin, reduziert die Gadolinium-positiven Herde ohne bisher nachweisbaren Einfluss auf die Krankheitsprogression und befindet sich für MS noch im Zulassungsverfahren. Für die Europäische Union besteht noch keine Zulassung eines oralen MS-Präparates. Eine kausale Therapie der MS oder Möglichkeiten der Primärprävention existieren bisher nicht.

Die symptomatische Therapie umfasst ein weites Spektrum an Pharmazeutika von Antidepressiva über Muskelrelaxantien bis zu Miktionshilfen. Nicht-medikamentöse Behandlungsverfahren wie Physio- und Ergotherapie haben einen sehr hohen Stellenwert.

Die frühzeitige schubprophylaktische Therapie ist gerade in frühen Krankheitsstadien sinnvoll und wichtig. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine frühe Therapie weitere Schübe und die Krankheitsprogression hinauszögern kann.

1.2 Evozierte Potenziale und ihre Rolle in der klinischen MS-Diagnostik

Die Untersuchung der evozierten Potenziale (EP) wird in ihren unterschiedlichen Modalitäten seit einigen Jahren in der MS-Diagnostik hauptsächlich zur Verlaufsbeurteilung und -dokumentation durchgeführt. Bereits 1999 gelangte ein Subcommittee der American Academy of Neurology über eine Metaanalyse zu folgenden Empfehlungen: Visuell evozierte Potenziale (VEP) werden als wahrscheinlich nützlich

eingeschätzt, um Patienten, die eventuell eine klinisch sichere MS entwickeln, zu identifizieren, auch somatosensibel evozierte Potenziale (SEP) sind möglicherweise nützlich. Akustisch evozierte Potenziale (AEP) können als diagnostisches Hilfsmittel vernachlässigt werden [10]. Mangels Zulassung der magnetevozierten motorischen Potenziale (MEP) in den USA wurde deren diagnostischer Stellenwert in dieser Empfehlung nicht evaluiert. Seit 2001 sind die VEP wie oben beschrieben Bestandteil der Diagnosekriterien der MS [16, 30].

Zur Objektivierung subjektiver Symptome wie z. B. Kribbelparästhesien können SEP erfolgreich eingesetzt werden. Die MEP lassen Rückschlüsse auf eine Pyramidenbahnschädigung zu. Die Ableitungen von EPs sind relativ einfache, gut reproduzierbare und schnell durchzuführende Untersuchungsmethoden, die auch für den Patienten wenig belastend sind. Sie werden daher zur Verlaufskontrolle häufig dem wesentlich teureren und meist schlechter verfügbaren MRT vorgezogen.

1.3 Ziel der Studie

Obwohl man bereits verschiedene prognostische Faktoren kennt, ist der individuelle Verlauf der MS noch schwierig einzuschätzen (Tab. 2).

Für die MRT zeigen Studien, dass die Zunahme des Läsionsvolumens von prädiktivem Wert für den Grad der Langzeitbehinderung ist [3, 23]. So kann ein Patient bereits pathologische SEP aufweisen, obwohl er noch keine sensiblen Symptome bemerkt hat. Dies gilt ebenso für die MEP, wo eine leichte Schwäche der Beine, die vielleicht erst unter großer Belastung auftreten würde, bereits mit einer Verlängerung der Zentral-motorischen Leitungszeit (ZML) einhergehen kann.

Bereits 1988 zeigten Hume und Waxman in einer 2 ½ jährigen Verlaufsstudie mit 347 Patienten, dass EP, die eine klinisch noch stumme Läsion aufdeckten, mit einer 71%igen Wahrscheinlichkeit einer späteren klinischen Verschlechterung einhergingen [11]. Auch Fuhr et al. untersuchten prospektiv 30 Patienten mit MEP und VEP über 2 Jahre. Sie fanden

eine signifikante Korrelation der EP zu Untersuchungsbeginn mit der EDSS nach 2 Jahren [8].

Tabelle 2: Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen

Günstige Prognose:	Ungünstige Prognose:
• Monosymptomatischer Beginn	* Polysymptomatischer Beginn
• Nur sensible Symptome	* Früh motorische und zerebelläre Symptome
• Kurze Schubdauer	* Lang dauernde Schübe
• Gute Rückbildung	* Schlechte Rückbildung
• Erhaltene Gehfähigkeit	* Initial viele MRT-Läsionen
• Erkrankungsbeginn vor 35. Lebensjahr	* Intrathekale IgM-Produktion
• Keine intrathekale IgG-Produktion	

Tabelle frei gemäss den aktuellen Leitlinien [6]

Ziel der hier vorgestellten Untersuchung war es, zu prüfen, ob sich VEP, MEP und SEP nicht nur dazu eignen, Verlaufskontrollen zu fertigen, Symptome zu objektivieren oder die Diagnostik zu vervollständigen [1], sondern ob diese Untersuchungsmethoden auch imstande sind, klinisch (noch) stumme Läsionen aufzudecken. Ferner sollte untersucht werden, ob EP-Befunde auch eine prognostische Bedeutung haben.

Hierzu wurde retrospektiv untersucht, ob Veränderungen der EP zu 3 Zeitpunkten während eines 10-Jahres-Verlaufs mit dem Grad der klinischen Behinderung, ermittelt anhand des EDSS zum selben und zu späteren Zeitpunkten korrelieren. Bei dieser langfristigen Analyse handelt sich um eine Verlaufsstudie, die einen längeren Zeitraum abdeckt als in den o. g. bisherigen Arbeiten untersucht wurde.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Einschlusskriterien

Für die Studie wurden Patienten mit einer klinisch sicheren Multiplen Sklerose gesucht, die relativ kurz, in diesem Fall im Schnitt 1,2 Jahre, aber maximal 2 Jahre, nach der ersten Manifestation klinischer Symptome einer multiplen Sklerose in unserer Klinik eine VEP-, SEP- oder MEP-Untersuchung erhalten hatten. Unerlässlich war auch das Vorliegen einer EDSS-Klassifikation oder mindestens eine Angabe der maximalen Gehstrecke, falls diese eingeschränkt war. Es wurden aus diesem Kollektiv nur diejenigen Patienten aufgenommen, die in mindestens 5-, besser 10-jährigem oder noch längerem Krankheitsverlauf elektrophysiologische Untersuchungen erhalten hatten. Diese Kriterien erfüllten 44 Patienten, die als **Gruppe 1** zusammengefasst wurden.

Eine Gruppe von 50 Patienten ohne ausreichend frühe EP-Diagnostik nach Krankheitsbeginn diente als Vergleichsgruppe (**Gruppe 2**). Die erste elektrophysiologische Untersuchung von Patienten dieser Gruppe in unserer Klinik erfolgte bereits im chronischen (d.h. meist relativ stabilen) Stadium der Erkrankung, im Mittel 9,6 Jahre (Streuweite 2 – 24 Jahre), nach der Erstmanifestation der Erkrankung.

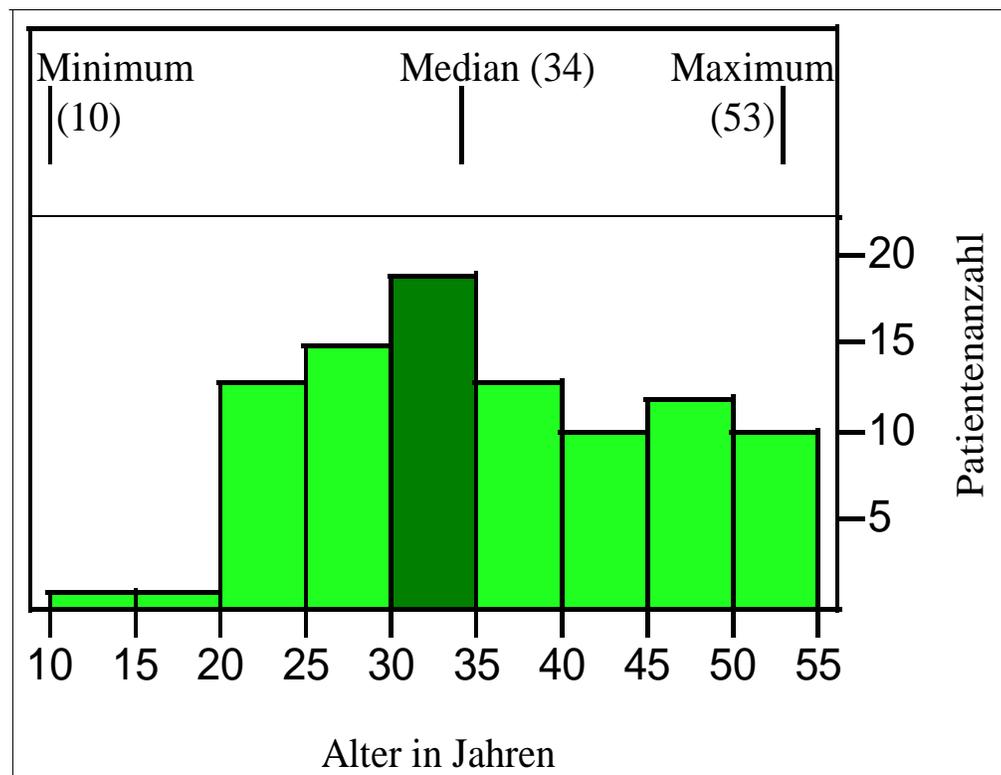
Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, wurden sämtliche Daten aus den in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Würzburg archivierten Akten gewonnen. Für die Bildung der Studienstichprobe wurden die elektronisch gespeicherten Arztbriefe von 1992 bis 1998 nach den Begriffen EDSS, Multiple Sklerose, VEP, SEP und MEP durchsucht, wobei eine Liste mit 498 Patienten erstellt werden konnte, die eine EDSS-Klassifizierung hatten und mindestens einmal in der Klinik eine EP-Untersuchung hatten. Aus diesen 498 Patienten wurden anhand der Archiv-Akten die Patienten mit den

benötigten Verlaufsdaten herausgefiltert. Die Akten dieser Patienten wurden einzeln ausgewertet und die Anzahl der EP-Untersuchungen notiert. Patienten mit nur einmaliger Untersuchung wurden nicht berücksichtigt. Die Krankheitsverläufe der verbliebenen 94 Patienten wurden für Dokumentations- und Auswertungszwecke in das Computerprogramm „multiple sclerosis documentation system“ (MSDS) eingegeben, das von Pette und Eulitz an der Neurologischen Klinik der Universität Dresden entwickelt wurde. Die graphischen Kurven der Evozierten Potenziale der einzelnen Untersuchungen wurden nach einheitlichen Kriterien neu ausgewertet; diese Daten wurden ebenfalls in das MSDS eingegeben.

2.1.2 Altersverteilung, Verlaufstypen

Das Alter der Patienten bei der Erstmanifestation in der Klinik war zwischen 10 und 53 Jahren gestreut mit einem Median bei 34 Jahren (s. Abbildung 1). Der Anteil der weiblichen Patienten im Kollektiv betrug 59 Frauen (= 63%). Dies entspricht der bekannten höheren Prävalenz der MS im weiblichen Geschlecht, die bei etwa 2-3:1 liegt [6,9] Von den 94 Patienten hatten bei Erstvorstellung 37 (39%) eine schubförmig-remittierende Krankheitsverlaufsform, 42 Patienten (45%) eine sekundär chronisch-progrediente und 15 Patienten (16%) ein primär progrediente Verlaufsform (Tabelle 1).

Abbildung 1: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung



Dargestellt ist die Altersverteilung bei Erstmanifestation der Erkrankung. Die Reichweite beträgt 10 bis 53 Jahre, der Median liegt bei 34 Jahren.

2.1.3 Gruppeneinteilung

Um den Voraussagewert der EPs für verschiedene Stadien der Erkrankung erkennen zu können, wurde das Patientenkollektiv in 2 Gruppen geteilt. Die **Gruppe 1** umfasste 44 Patienten, die in einem Zeitraum von maximal 2 Jahren, im Durchschnitt 1,2 Jahre, nach der Erstmanifestation klinischer Symptome der Multiplen Sklerose in der Neurologischen Klinik eine entsprechende elektrophysiologische Untersuchung erhalten hatten. 28 Personen in der Gruppe 1 hatten bei Erstvorstellung alle 3 Untersuchungsmodalitäten erhalten und wurden als **Teil-Gruppe 1_{EP3}** gekennzeichnet. Die **Gruppe 2** wurde gebildet aus 50 Patienten, die erst mit längerer Verzögerung nach dem Auftreten der ersten Symptome in die Klinik kamen; bei diesen lag der mittlere Zeitraum zwischen Auftreten erster Symptome und der ersten EP-Untersuchung bei 9,6 Jahren (Tabelle 1).

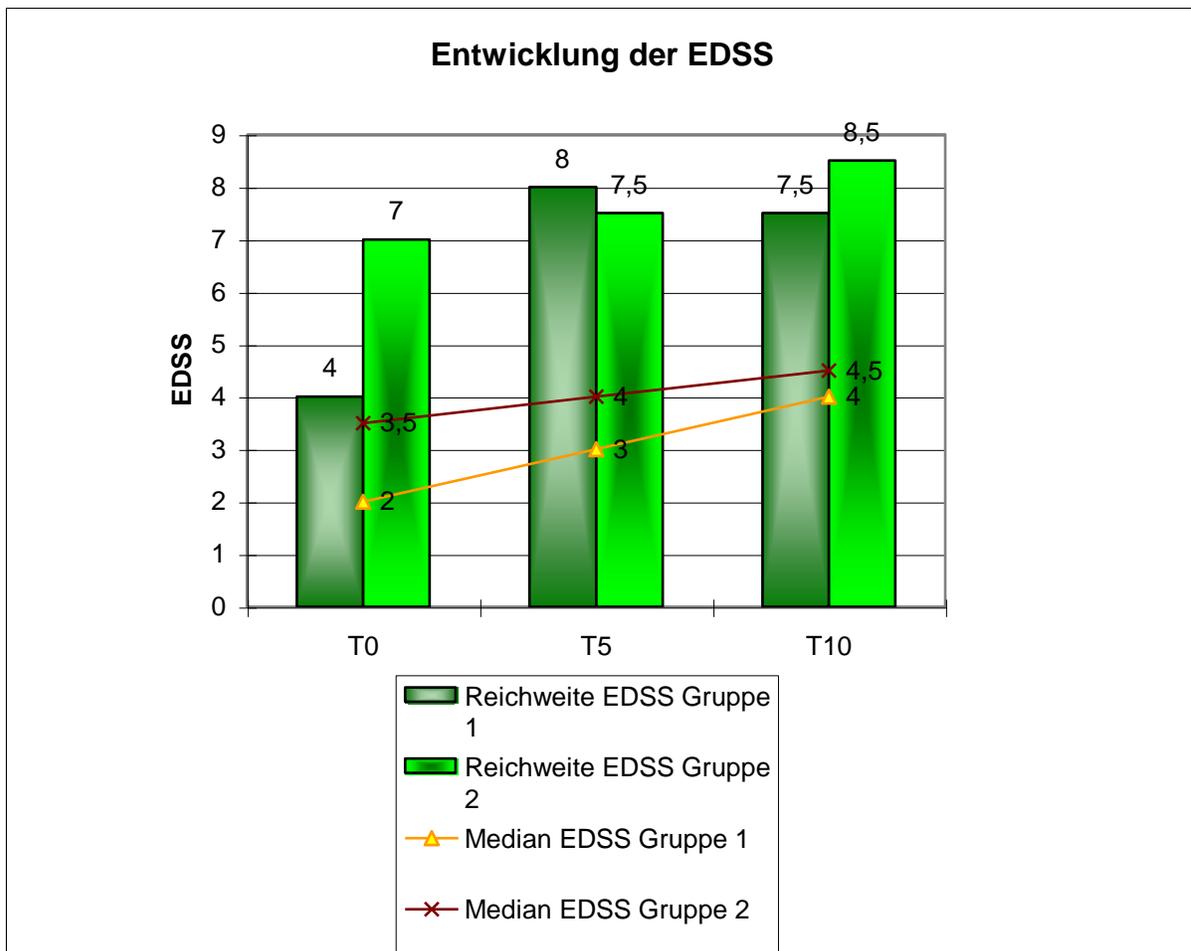
Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation reicht in der Gruppe 1 von 15 bis 53 Jahren mit einem Median bei 39 Jahren. Die Patienten der Gruppe 2 waren während der Erstmanifestation zwischen 10 und 49 Jahre alt, mit einem Median bei 30,5 Jahren. Der Median des Alters bei Erstuntersuchung unterscheidet sich mit 49,5 Jahren zu 47,5 Jahren kaum (Abbildung 1).

Die Geschlechtsverteilung zeigt in Gruppe 1 einen Frauenanteil von 57% (n = 25), in Gruppe 2 von 68% (n = 34).

Die Entwicklung der EDSS während des Untersuchungszeitraumes ist in Abbildung 2 dargestellt. In beiden Gruppen steigt der Median der EDSS kontinuierlich an, liegt jedoch zu jedem Zeitpunkt in Gruppe 2 höher als in Gruppe 1.

In die Studie wurden 37 Patienten mit schubförmigem, 42 mit sekundär-progredientem sowie 15 Patienten mit primär-progredientem Verlaufstyp aufgenommen. In Gruppe 1 stehen 23 schubförmige 15 sekundär-progredienten Verlaufsformen gegenüber, in Gruppe 2 dagegen finden sich nur 14 Patienten mit schubförmiger gegenüber 27 mit sekundär-progredienten Verlaufsform. Diese Verteilung entspricht der Verlaufserwartung der Erkrankung: Die MS beginnt bei ca. 80% der Pat. mit einem schubförmigen Verlauf und wandelt sich innerhalb von 10 Jahren bei mindestens 50 % in eine sekundär chronisch-progrediente Verlaufsform um. [6]

Abbildung 2: Entwicklung der EDSS während des Untersuchungszeitraumes



Dargestellt ist die Entwicklung der EDSS über den Untersuchungszeitraum von 10 Jahren hinweg. Der Median beider Gruppen steigt kontinuierlich an. Der Median von Gruppe 2 liegt zu jedem Zeitpunkt über dem von Gruppe 1.

Tabelle 3: Demographische Daten der Patienten und Gruppeneinteilung

	Gruppe 1 n = 44	Gruppe 2 n = 50
Alter bei Erstmanifestation, Median in Jahren (Reichweite):	39 (15–53)	30,5 (10–49)
Alter bei Erstuntersuchung, Median in Jahren :	49,5	47,5
Jahre vom Krankheitsbeginn bis zur Erstvorstellung: Mittelwert (Standardabweichung)	1,2 (0,79)	9,6 (6,0)
Geschlecht: Frauen n (%)	25 (57)	34 (68)
EDSS T0: Median (Reichweite)	2 (0-4)	3,5 (0-7)
T5:	3 (1-8)	4 (1-7,5)
T10:	4 (1-7,5)	4,5 (1,5-8,5)
MS-Verlaufstyp: Schubförmig n	23	14
Sekundär progredient n	15	27
Primär progredient n	6	9

Alter und EDSS sind als Mediane angegeben, die Jahre bis zur Erstvorstellung als Mittelwert mit Standardabweichung.

T0 = Zeitpunkt der Erstvorstellung, T5 = 5 Jahre nach Erstvorstellung, T10 = 10 Jahre nach Erstvorstellung.

2.2 Evozierte Potenziale

Das lateinische Verb „evocare“ bedeutet „aufwecken, hervorrufen, erregen“. Mit geeigneten Stimuli wird eine bestimmte Neuronenaktivität angeregt, deren Weiterleitung entlang der afferenten Nervenbahnen an anderer Stelle (meist im Zentralnervensystem) als Reizantwortpotenziale abgeleitet und gemessen werden kann. Der erregten Modalität entsprechend unterscheidet man visuell, akustisch und somatosensibel evozierte Potenziale, abgekürzt als VEP, AEP oder SEP. Nur bei den Magnet-evozierten motorischen Potenzialen (MEP) ist die Leitungsrichtung der physiologischen Aufgabe entsprechend nicht afferent, sondern efferent, d.h. die Stimulation findet nicht peripher, sondern zentral über der motorischen Hirnrinde statt, während die Ableitung über einem Muskel erfolgt.

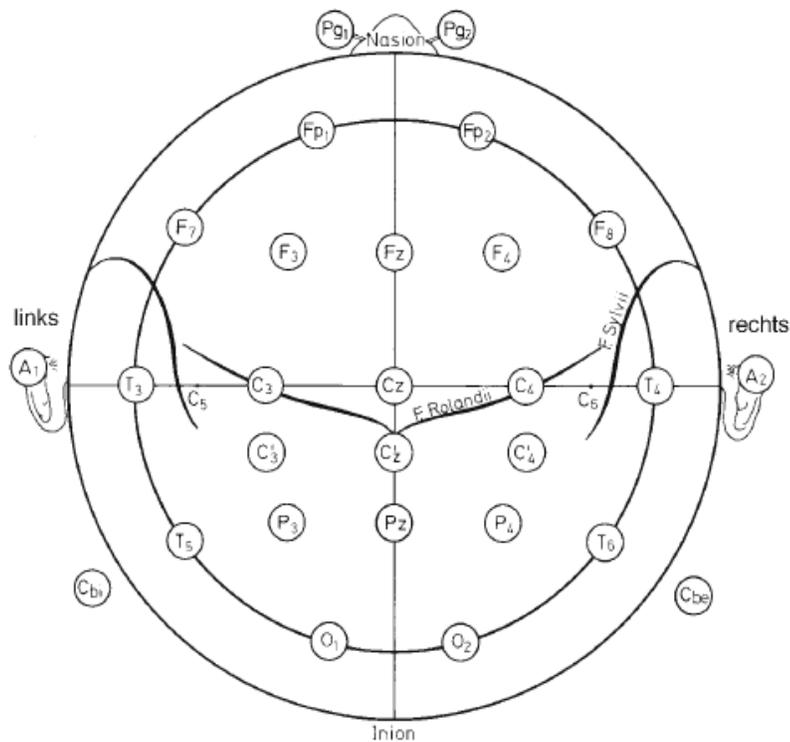
Alle elektrophysiologischen Untersuchungen wurden mit der den einschlägigen Bestimmungen entsprechenden Geräte-Ausstattung des Klinisch-Neurophysiologischen Labors der Neurologischen Klinik auf Multiliner-Geräten der Fa.Toennies/Care Fusion, Höchberg, Deutschland) nach entsprechend den Leitlinien der Fachgesellschaft etablierten Standard-Protokollen des Labors durchgeführt. Für SEP- und MEP-Aufzeichnungen der Beine wurde die Standard-Hauttemperatur von ≥ 32 °C eingehalten, die an der Mitte der Wade gemessen wurde.

2.2.1 Somatosensorisch evozierte Potenziale

Um somatosensorisch evozierte Potenziale (im Folgenden SEP) zu erhalten, wird ein sensibler Nerv mit einer Oberflächenelektrode stimuliert, die Erregung über die Hinterstränge bis in den sensiblen Kortex weitergeleitet und dort als ereigniskorreliertes EEG-Potenzial mittels Skalp-Nadelelektroden registriert. Um aus der abgeleiteten enzephalographischen Aktivität das Nutzsignal extrahieren zu können, ist eine elektronische Mittelungstechnik mit dem Ziel der Rauschunterdrückung erforderlich (Averaging). Mittels dieser Technik werden auf dem Bildschirm 200 Reizantworten gemittelt und als Kurve sichtbar gemacht. Um bei MS-Patienten eine möglichst lange

Strecke der Hinterstränge des Rückenmarks zu erfassen, wird bei MS-Patienten typischerweise ein Beinerv gereizt, meist der N. tibialis. Er wird am Malleolus medialis mit einer Frequenz von 3/sec und einer Pulsdauer von 100-200µsec stimuliert. Entsprechend wird an der oberen Extremität für den N. medianus verfahren, der am Handgelenk stimuliert wird (die weiteren Schritte hierzu werden nicht näher beschrieben, da diese Registrierung wegen zu geringer Zahl der Untersuchten nicht einbezogen wurde). Die notwendige Stromstärke wird anhand der motorischen Reaktion (erkennbar an den reizkorrelierten Zehenbewegungen) festgelegt und beträgt zwischen 20 und 50 mA. Die Ableitung des Reizantwortpotenzials nach N. tibialis-Stimulation erfolgt gemäß dem internationalen 10/20-System mit der Referenzelektrode bei Fz und der Ableitung über Cz´ (3 cm hinter Cz, s. Abbildung 3). Der erste positive Ausschlag wird als Peak P40 gekennzeichnet. Die obere Normgrenze der P40-Latenz wurde auf 43,9 ms (Mittelwert + 2,5 Standardabweichungen) für Personen mit einer Körperlänge von 175 ± 5 cm festgesetzt. Bei Personen mit einer Körpergröße von weniger als 170 cm oder mehr als 180 cm wurde die Obergrenze von P40 um 0,17 ms/cm Abweichung von der Normgrenze bei 175 cm korrigiert. Der Einfluss von Lebensjahren auf die SEP-Latenzzeit summiert sich bei den Patienten auf weniger als 0,1 ms/Jahr, und das mittlere Lebensalter bei Erstuntersuchung war in beiden Gruppen ähnlich, so dass wie in der klinischen Routine üblich von zusätzlichen Alterskorrekturen abgesehen wurde. Da bei der Multiplen Sklerose zu Beginn überwiegend eine Demyelinisierung der Nerven stattfindet, sind die Latenzen dieser Patienten typischerweise verlängert. Als weiterer Parameter wurde für diese Arbeit die P40-Amplitude ausgemessen, welche die Gesamtheit der leitfähigen Axone widerspiegelt und daher das Antwortpotenzial umso abgeflachter und weniger ausgeprägt erscheint, je größer der meist später im Verlauf auftretende axonale Schaden ist. Die Mindestgröße von 0,3µV wird bei Gesunden nicht unterschritten. Pathologisch ist auch eine Seitendifferenz mit mehr als 50%iger Amplitudendifferenz oder eine Latenzdifferenz von mehr als 2,1 ms (Mittelwert \pm 2,5 Standardabweichungen).

Abbildung 3: Ableitung der SEP (29)



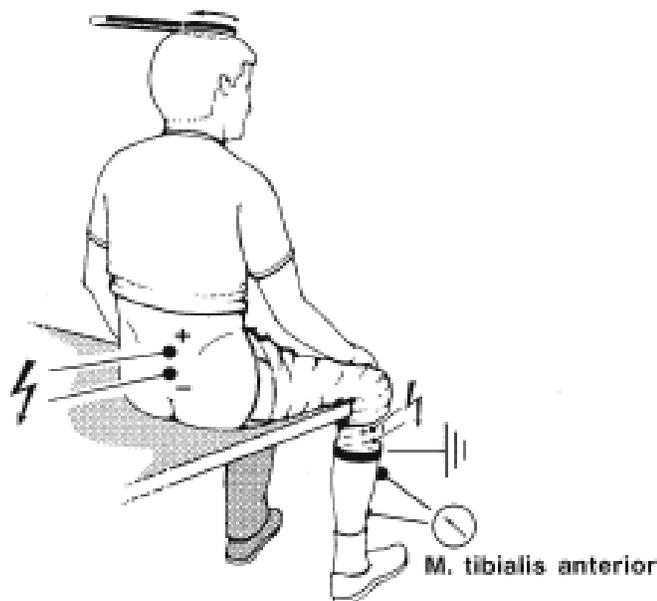
Das internationale 10 – 20-System. Bei Ableitungen der SEP liegt die Ableitelektrode nach Beinnervenstimulation der Lage der sensiblen Hirnrinde im Gyrus centralis entsprechend 3 cm hinter Cz (=Cz₃). Der verwendete Referenzpunkt ist Fz.

2.2.2 Magnet-evozierte Potenziale

Für die Magnet-evozierten Potenziale (MEP) werden indirekt die Alpha-Motoneuronen des Motorkortex durch einen Stromstoß in der Magnetspule (Magstim 200, Micromed, Freiburg, Germany) erregt, die entsprechend dem motorischen Homunkulus über der passenden Stelle des Motorkortex platziert wird. Für die Bein-Muskulatur befindet sich der Reizort über dem Gyrus praecentralis, ca. 4 cm vor dem Vertex. Die Erregung der Alpha-Motoneurone entsteht durch die magnetisch induzierte Änderung des elektromagnetischen Feldes. Zur optimalen Stimulation sollte der Spulenstrom die linke Hemisphäre von rechts kommend überstreichen, und für die Gegenseite gegensinnig, so dass die Spule je eine Seite für die jeweilige Körperhälfte hat und beim Wechsel gedreht werden muss. Mit Oberflächenelektroden auf dem M. tibialis anterior werden die evozierten motorischen Reizantworten abgeleitet (s. Abbildung 4). Eine leichte Vorspannung des Muskels durch den Patienten führt zu kürzeren Latenzzeiten. Diese wird erreicht, indem der Patient den Fuß leicht dorsal extendiert. Die Reizintensität wird so gewählt, dass sie das 1,5-fache der motorischen Schwelle beträgt. Liegt diese bei mehr als 66% der Geräteleistung, wird die maximale Leistung gewählt. Für die Bestimmung der peripheren Leitungszeiten stimuliert man die lumbalen Nervenwurzeln in Höhe des fünften Lendenwirbelkörpers, hier sind wegen der tiefen Lage der Zielstruktur jedoch immer mindestens 80-100% der maximalen Geräteleistung erforderlich, um ein reproduzierbares Reizantwortpotenzial ableiten zu können. Für die Cortex- und die Wurzelstimulation wurden jeweils drei Reize gesetzt. Die jeweils kürzesten Latenzen zwischen Triggersignal und der MEP-Antwort wurden ausgewählt. Aus der Differenz (Gesamtleitungszeit minus periphere Leitungszeit) wird die „Zentrale motorische Leitungszeit (ZML)“ berechnet. Streng genommen enthält die so bestimmte ZML nicht nur zentralnervöse Leitungsanteile, sondern umfasst zusätzlich die kurzen intraspinalen (peripheren) Nervenwurzelabschnitte bis zum Foramen intervertebrale, wo die magnetische Feldlinienverdichtung zur Reizauslösung führt. Der Normwert der ZML für Menschen mit einer Körpergröße von bis zu 175 cm beträgt bis zu 17,8 ms, bei größeren Menschen bis zu 19,4 ms. Die Latenz-Seitendifferenz sollte unter 2 ms liegen und die Amplitude weniger als 4 Nullliniendurchgänge aufweisen. Die Amplitudenhöhe ist von

sehr vielen Faktoren wie z.B. Elektrodenposition, Hautwiderstand, Mitarbeit des Patienten bei der Vorinnervation usw. abhängig, so dass nur Amplitudendifferenzen von mehr als 50 % als signifikant different angesehen werden können.

Abbildung 4: Ableitung der MEP (29)

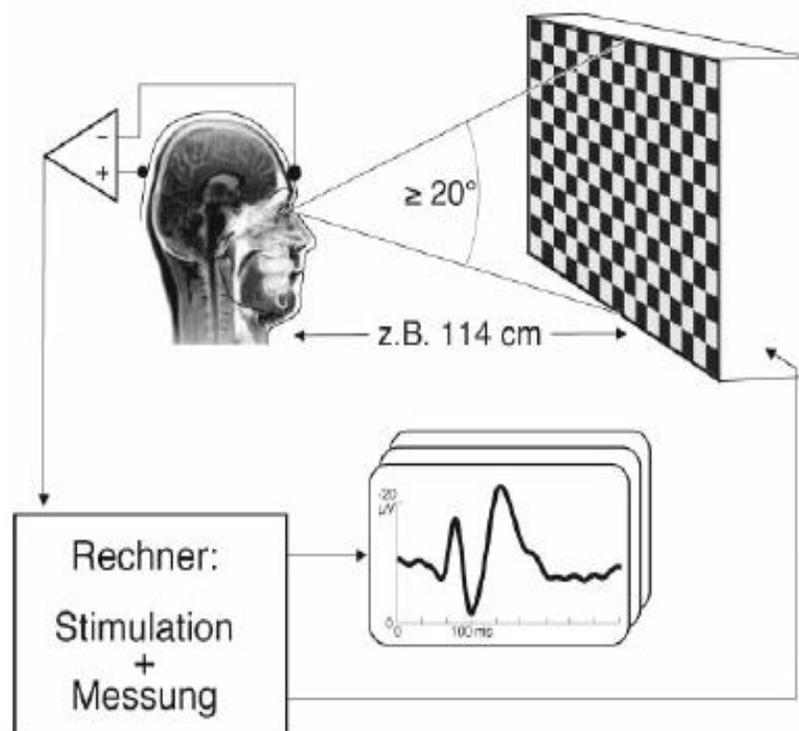


Dargestellt ist die Reiz- und Ableitanordnung für die magnetische Kortextreizung bei Ableitung am M.tibialis anterior (schematisch). Pfeil über Kopfspule zeigt Richtung des negativen Elektronenflusses in der Spule für Erregung der linken Hemisphäre bzw. der rechten Extremitäten. (In dieser Abbildung ist zusätzlich der Reizort für die Neurographie des N. peroneus am Fibulaköpfchen angegeben, welche jedoch nur bei gleichzeitig vorliegender Neuropathie dieses Nerven bedeutsam ist; in der hier berichteten Studie spielt diese Reizung keine Rolle).

2.2.3 Visuell evozierte Potenziale

Bei den visuell evozierten Potenzialen (VEP) werden das rechte und das linke Auge jeweils getrennt untersucht, indem man das andere Auge abdeckt. Der Proband schaut auf eine deutliche Markierung in der Mitte des Stimulationsbildschirms, der 14 x 10 helle und dunkle Flächen eines Schachbrettmusters zeigt, die mit einer Frequenz von 3 Hz wechseln. Der Abstand des Patienten zum Bildschirm wird mit ca. 1 m so gewählt, dass die Karogröße genau 1 Winkelgrad entspricht. Die Leuchtdichte beträgt im Mittel mehr als 20 cd/m² (minimal 0,1 cd/m², maximal 40 cd/m²) mit einem Kontrast von 99,5%. Durch den Wechsel der Helligkeit jedes Karos wird ein Netzhaut-Reiz erzeugt, der über den Sehnerven in die Sehrinde, also in den Hinterhauptslappen beider Hemisphären, geleitet wird, wo hierdurch ereigniskorrelierte EEG-Hirnströme entstehen, die mit der oben (s. SEP) beschriebenen elektronischen Mittelungstechnik identifiziert werden. Die Ableitung der VEP erfolgt mit Nadelelektroden bei Oz (5 cm über dem Inion, Fz wieder als Referenz, s. Abbildung 3). 2-3 Durchgänge mit 200 Felderwechseln von hell nach dunkel werden gemittelt und auf einem Bildschirm graphisch dargestellt. Die Latenz des positiven Ausschlages P100 beträgt bei gesunden Probanden maximal 120 ms. Die Latenzzeitendifferenz liegt bei Gesunden unter 7,5 ms. Die Amplitude beträgt normalerweise mehr als 5 µV. Eine Amplitudenreduktion von mehr als 60% im Vergleich zur Gegenseite ist ebenso wie eine W-förmige Amplitudendeformation von mehr als 10 ms Abstand zwischen den beiden positiven Peaks als pathologisch zu werten.

Abbildung 5: Ableitung der VEP (29)



Dargestellt ist ein Blockschaltdiagramm zur Auslösung, Ableitung und Auswertung der VEP

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Basis-Score

Die verschiedenen Kurven der Untersuchungen wurden ausgemessen, und für jeden pathologischen Wert nach den oben beschriebenen Kriterien wurde ein Punkt vergeben. Absolut im Normbereich liegende Werte, die jedoch mit einer pathologischen Seitendifferenz einhergingen, wurden ebenfalls mit einem Punkt bewertet (Tabelle 4). Aus diesen Punkten wurde der Basis-Score gebildet (s. Tabelle 5). So konnten bei Auswertung der Messungen auf beiden Körperseiten pro EP-Modalität 0 bis maximal 6 Punkte vergeben werden, insgesamt also zwischen 0 (keine auffälligen Werte) und 6 (schwer veränderte Messwerte) Punkte.

Für die separate Betrachtung der Teil-Gruppe 1_{EP3} wurde 1 Punkt pro pathologische EP-Modalität vergeben.

Tabelle 4: Normwerte

Messung	Normwerte der SEP vom N. tibialis	Normwerte der MEP	Normwerte der VEP
Latenz	P40-Latenz = 43,9 ms für KG 170-180 cm; für jeden cm Abweichung < 170 cm oder > 180 cm Korrektur um 0,17 ms/cm KG	für ≤ 175 cm Körpergröße ZML = 17.8ms; für >175 cm Körpergröße ZML = 19.4ms	≤ 120 ms, zudem keine W- Deformität > 10 ms
Amplitude	≥ 0.3μV (P40)	≤ 4 Nulliniendurchgänge	≥ 5 μV
Seitendifferenz der Latenzen	≤ 2.1 ms	≤ 2.0 ms	≤ 7,5 ms
Seitendifferenz der Amplituden	≤ 50 %	≤ 50 %	≤ 60 %

2.3.2 Δ -EP-Score

Zur Beschreibung der Veränderungen der evozierten Potenziale über den untersuchten Zeitraum hinweg wurden Verlaufspunkte berechnet, die (krankheitstypische) Verschlechterungen mit positiven Vorzeichen und Verbesserungen mit negativen Vorzeichen bewerteten. Entsprechend wurde ein stabiler Normalbefund mit null Punkten bewertet, ein neu aufgetretener pathologischer Befund mit zwei Punkten und Verschlechterung von bereits pathologischen Befunden mit einem Punkt. Eine leichte Verschlechterung innerhalb der Normwerte wurde ebenso wie stabile pathologische Befunde mit jeweils 0,5 Punkten gezählt. Verbesserung ohne Erreichen der Normwerte wurde mit -1 Punkt, Normalisierung mit -2 Punkten gewertet. Für jeden Verlauf wurde ein auf diesem System basierender Δ -EP-Score angelegt und dieser mit den Veränderungen der EDSS (Δ -EDSS-Score) im selben Zeitraum korreliert.

Tabelle 5: Anzahl der pathologischen Befunde

	Gruppe 1	Gruppe 2
	n = 44	n = 50
Pathologische VEP bei T0: (%)	74	73
Bei T10: (%)	89	81
Pathologische MEP zum M. tibialis anterior bei T0: (%)	68	71
bei T10: (%)	81	87
Pathologische SEP vom N. tibialis bei T0: (%)	64	88
bei T10: (%)	84	94
Summe der gesamten pathologischen EP bei T0:		
- 1 von 3 EP pathologisch	8	2
- 2 von 3 EP pathologisch	10	6
- 3 von 3 EP pathologisch	11	11

2.3.3 Multiple Sclerosis Documentation System (MSDS)

MSDS (Multiple Sclerosis Documentation System) ist ein Programm, das speziell für die Dokumentation von Patienten mit Multipler Sklerose entwickelt wurde (Pette und Eulitz, 2002) [24]. Es kann für ambulante und stationäre Patienten verwendet werden. Der Server der Datenbank basiert auf der SQL (structured query language) und umfasst neben den Patientendaten die Untersuchungstermine, Vorgeschichte, klinisch-neurologische Untersuchung, Laborwerte von Blut- und Liquoruntersuchungen, Evozierte Potenziale und MRT. Der Sicherheitsgrad der Diagnosestellung kann gemäß den früher häufig gebrauchten Poser-Kriterien [25] oder nach den aktuellen Kriterien nach McDonald [16, 30] eingegeben werden.

2.4 Statistische Berechnungen

Mit einer spezifischen SQL-Abfrage konnten die gesammelten relevanten Daten auf die Professional Edition Version 5 of JMP Statistical Discovery Software (SAS Institute, Cary, NC, USA) übertragen werden. Dafür wurde ein Rechner mit Windows XP Home Edition benutzt. Da die Daten retroselektiv ausgewertet wurden, hatte nicht jeder Patient alle für die Studie wichtigen Untersuchungen zu jedem Zeitpunkt bekommen. Deshalb gibt es unterschiedliche Anzahlen an Patienten in den jeweiligen Analysen. In Gruppe 1 waren 10 Patienten mit 2 der EP-Modalitäten und 28 mit allen drei Modalitäten untersucht worden. In Gruppe zwei waren es 11 Personen, die zwei Untersuchungen und 20, die alle drei bekommen hatten. Da eine Normalverteilung der Messwerte nicht wahrscheinlich ist, wurden generell nicht-parametrische statistische Prüfverfahren verwendet. Beziehungen zwischen EP-Daten und der EDSS wurden mit dem χ^2 -Test untersucht und mit Hilfe der Vierfelder-Tafel dargestellt.

Um EP-Scores mit EDSS- und Δ -EDSS-Werten korrelieren zu können, wurde der Spearman rank correlation coefficient berechnet. Der Kruskal-Wallis-Test wurde genutzt, um die Korrelation zwischen dem Behinderungsgrad nach 5 Jahren und der kumulativen Anzahl abnormer EP-Untersuchungsergebnisse bei Erstuntersuchung abzuschätzen.

Odds ratios für EP-Daten bei Erstvorstellung wurden basierend auf einem nominal logistic fit-Modell in der JMP-Software berechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Korrelation einzelner Parameter mit der EDSS

3.1.1 Einzelparameter der SEP

Verzögerte Latenzzeiten der Tibialis-SEP zu Beginn des Krankheitsverlaufes waren bei 32 Patienten in Gruppe 1 mit einer EDSS von mehr als 3,5 nach 5 Jahren assoziiert ($p < 0,05$). In Abbildung 1 sind die Mengenverhältnisse von Untersuchungsergebnissen und EDSS mittels einer Vierfeldertafel dargestellt. Man erkennt, dass bei jeweils 37,5% der Patienten normale Untersuchungsergebnisse mit einer EDSS unter 3,5 und pathologische Ergebnisse mit einer EDSS über 3,5 einhergehen.

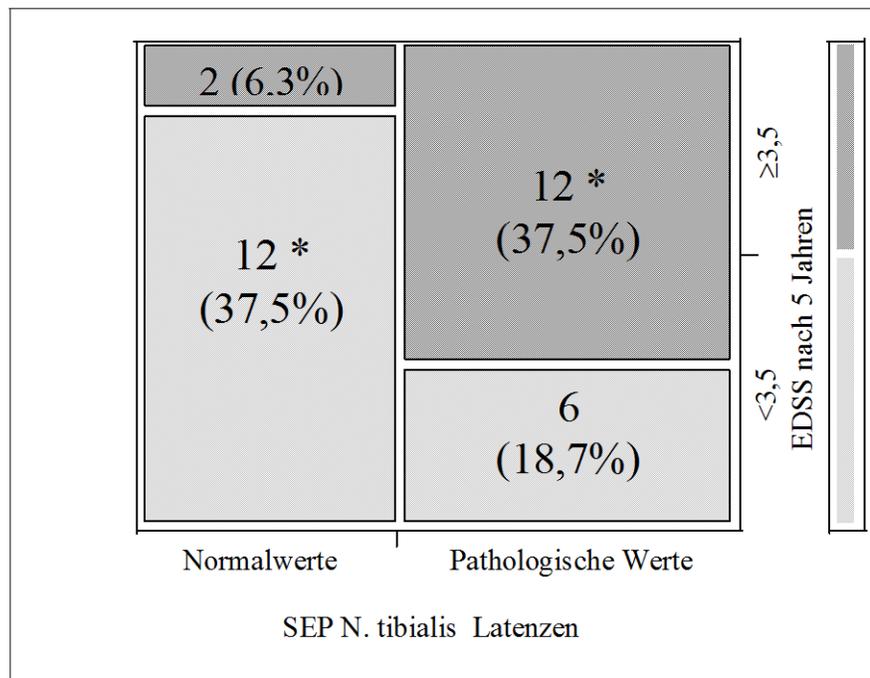
Veränderungen der Amplituden oder der Seitendifferenzen hatten keine nachweisbare Beziehung zur EDSS nach 5 oder 10 Jahren.

Für Patienten der Gruppe 2 konnte keine signifikante Beziehung der einzelnen SEP-Parameter mit einem höheren Behinderungsgrad im späteren Verlauf nachgewiesen werden.

SEP vom N. medianus wurden in den Verläufen nur selten durchgeführt, so dass die Fallzahlen zu gering waren, um eine statistische Berechnung zuzulassen.

Abbildung 6: Vierfeldertafel, χ^2 -Test, Beziehungen der Latenzen der SEP bei

Erstuntersuchung mit der EDSS nach 5 Jahren, n = 32. Gruppe 1.



Dargestellt sind die Mengenverhältnisse von Untersuchungsergebnissen und EDSS. Normale Untersuchungsergebnisse gehen signifikant häufiger mit einer niedrigeren EDSS einher, ebenso pathologische Ergebnisse mit einer höheren EDSS. * = $p < 0,05$

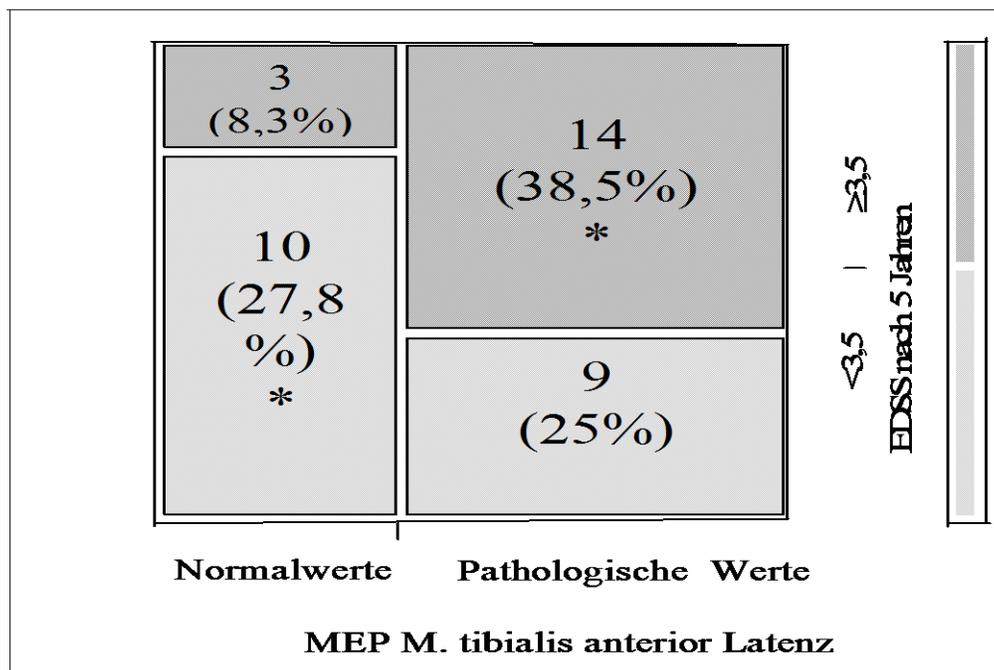
3.1.2 Einzelparameter der MEP

In Gruppe 1 ging eine verlängerte zentrale motorische Überleitungszeit der MEP zum M.tibialis anterior zum Zeitpunkt T0 mit einer EDSS > 3,5 nach 5 Jahren einher ($p < 0,05$). Auch hier zeigt die Vierfeldertafel die Mengenverhältnisse auf. Bei 27,8% der Patienten korrelierten normale Untersuchungsergebnisse mit einer niedrigen EDSS, bei 38,5% pathologische Ergebnisse mit einer höheren EDSS.

Für andere Einzelparameter war keine signifikante Beziehung nachweisbar.

In Gruppe 2 konnte, wie bei den SEP, keine Korrelation einzelner MEP-Parameter mit der späteren Behinderung gesehen werden.

Abbildung 7: Vierfeldertafel, χ^2 -Test, Beziehung zwischen zentraler motorischer Überleitungszeit der MEP mit der EDSS nach 5 Jahren. Gruppe 1.



Dargestellt sind die Mengenverhältnisse von Untersuchungsergebnissen und EDSS. Normale Untersuchungsergebnisse gehen signifikant häufiger mit einer niedrigeren EDSS einher, ebenso pathologische Ergebnisse mit einer höheren EDSS. * = $p < 0,05$

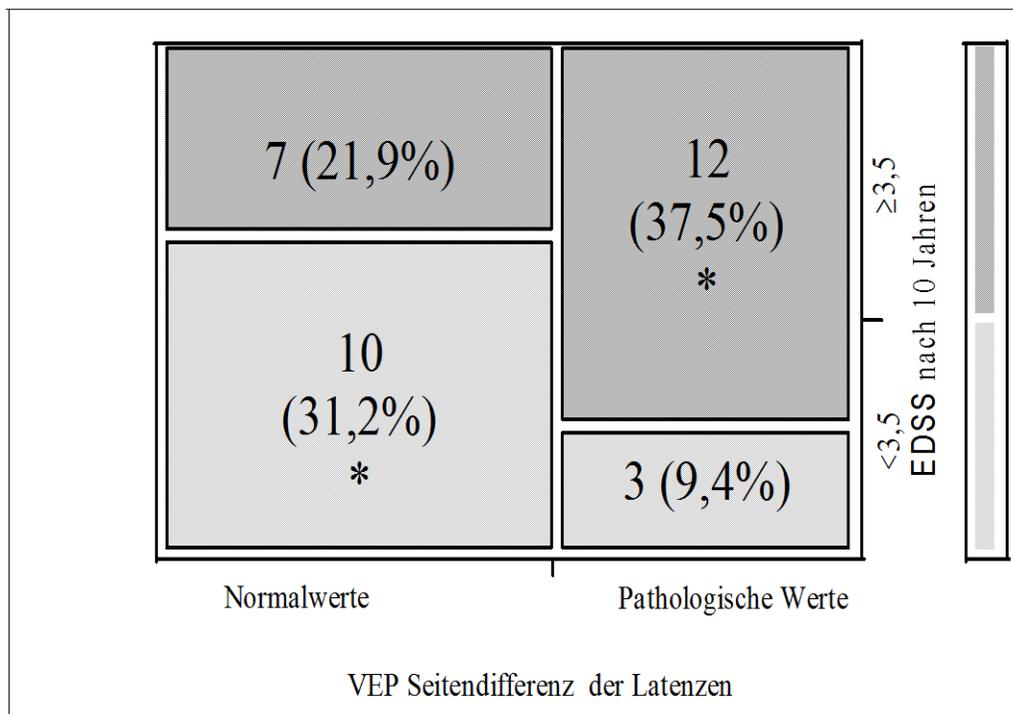
3.1.3 Einzelparameter der VEP

Pathologische Differenzen der Latenzen beider Augen ($>7,5$ ms) bei der Erstuntersuchung waren in Gruppe 1 signifikant mit einer EDSS $> 3,5$ nach 10 Jahren assoziiert (χ^2 -Test, $p<0,05$). Die Vierfeldertafel zeigt hier, dass bei 37,5% der Patienten eine interokuläre Latenzdifferenz von mehr als 7,5 ms mit einer EDSS $>3,5$ nach 10 Jahren einhergeht. 31,2% dagegen hatten keine pathologische Differenz und eine niedrigere EDSS.

Einzelne Latenzverzögerung und Amplitudenreduktion hatte keine relevante Beziehung zur späteren EDSS.

Für Gruppe 2 gab es wiederum keine nachweisbare Verbindung einzelner VEP-Parameter mit der EDSS nach 5 oder 10 Jahren.

Abbildung 8: Vierfeldertafel, χ^2 -Test. Beziehung zwischen interokulärer Differenz der Latenzen bei Erstuntersuchung und der EDSS nach 10 Jahren.



Dargestellt sind die Mengenverhältnisse von Untersuchungsergebnissen und EDSS. Normale Untersuchungsergebnisse gehen signifikant häufiger mit einer niedrigeren EDSS einher, ebenso pathologische Ergebnisse mit einer höheren EDSS. * = $p < 0,05$

3.2 Korrelation Evozierter Potenziale mit der EDSS

Für die Beziehung der EP bei Erstuntersuchung mit der EDSS zum gleichen Zeitpunkt wurde in der Gruppe 1 keine signifikante Bedeutung gefunden. Ebenso wurde für keinen der Scores in Gruppe 2 eine signifikante Assoziation mit der EDSS oder der Δ -EDSS gefunden.

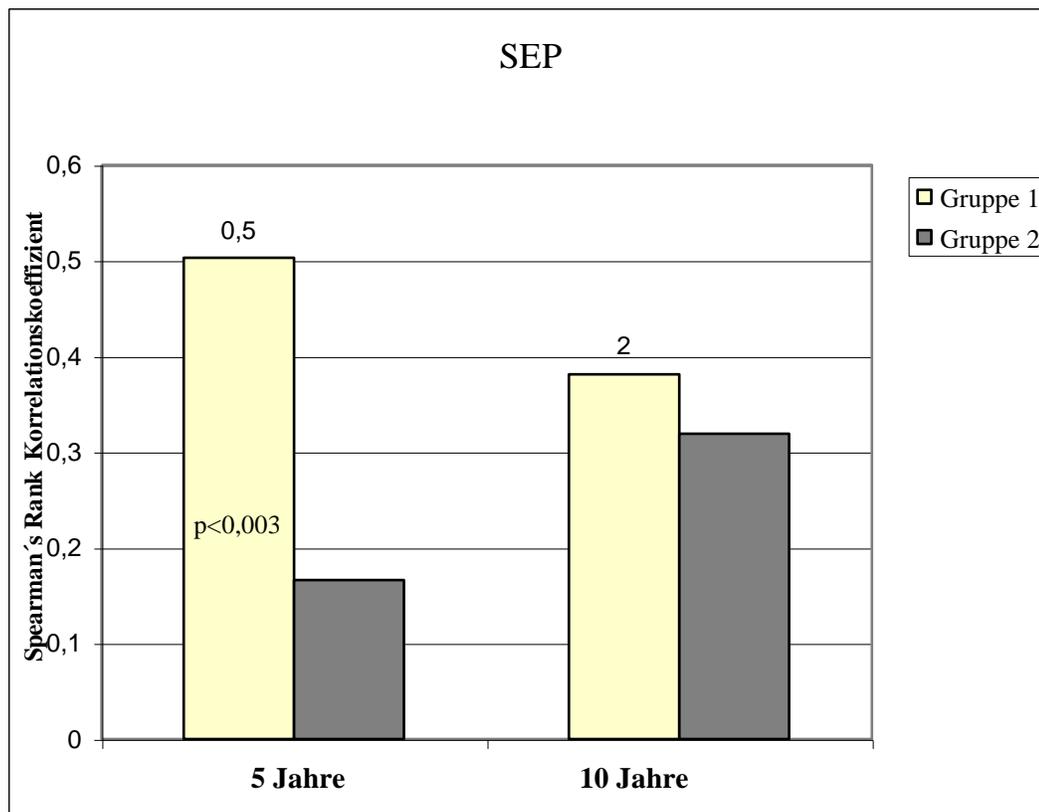
3.2.1 Basisscore der SEP

Wie bereits oben erwähnt, wurden die Veränderungen der einzelnen Parameter über die Zeit in statistisch verwertbare Zahlen umgewandelt und daraus der sogenannte Basisscore (= Summenscore für alle EPs zum Zeitpunkt T0) gebildet.

In Gruppe 1 korrelierte die Summe des Basisscores bei der Erstuntersuchung der SEP vom N.tibialis signifikant mit der Höhe der EDSS nach 5 Jahren (Korrelationskoeffizient $r = 0,5$, $p < 0,003$). Für das 10-Jahres-Intervall konnte wie auch für die EDSS bei Erstvorstellung keine Assoziation nachgewiesen werden.

Die Veränderungen der EDSS (Δ -EDSS) über 5 Jahre ($r = 0,43$) und 10 Jahre ($r = 0,45$) korrelierten nicht signifikant mit dem Summenscore zu Beginn des Verlaufs.

**Abbildung 9: Basisscore der SEP vom N.tibialis in Gruppe 1 in
Beziehung zur EDSS nach 5 und nach 10 Jahren.**

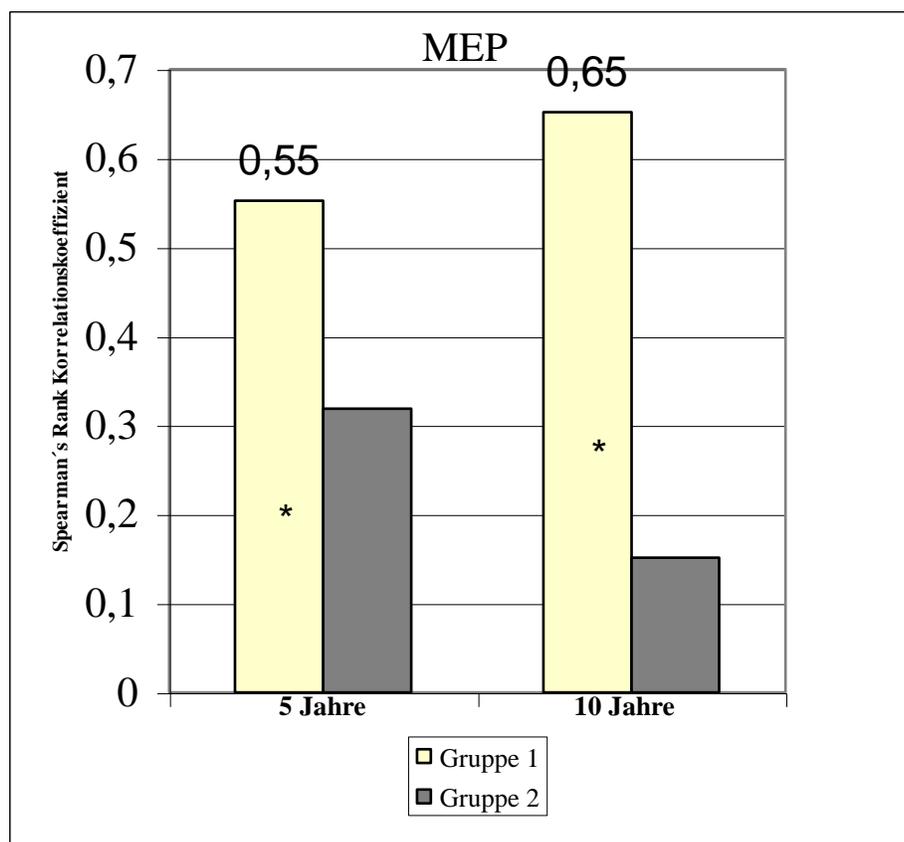


Dargestellt ist der Spearman's Rank Korrelationskoeffizient für die Beziehung des Basisscores der SEP zur EDSS nach fünf und nach zehn Jahren.

3.2.2 Basisscore der MEP

Die Summe der MEP-Scores in Gruppe 1 bei Erstvorstellung war signifikant mit dem Behinderungsgrad nach 5 ($r = 0,55$, $p < 0,003$) und nach 10 Jahren assoziiert ($r = 0,65$, $p < 0,003$). Ebenfalls signifikant war diese eben genannte Summe mit den Veränderungen der EDSS (Δ -EDSS) über 5 ($r = 0,75$, $p < 0,001$) und über 10 Jahre ($r = 0,8$, $p < 0,001$) assoziiert. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Bedeutung der MEP für die Behinderung nach 10 Jahren noch höher ist als nach 5 Jahren. Der Korrelationskoeffizient der SEP (s.o.) sinkt dagegen nach 5 Jahren wieder ab.

Abbildung 10: Basisscore der MEP in Beziehung zur EDSS nach 5 Jahren und nach 10 Jahren in Gruppe 1.

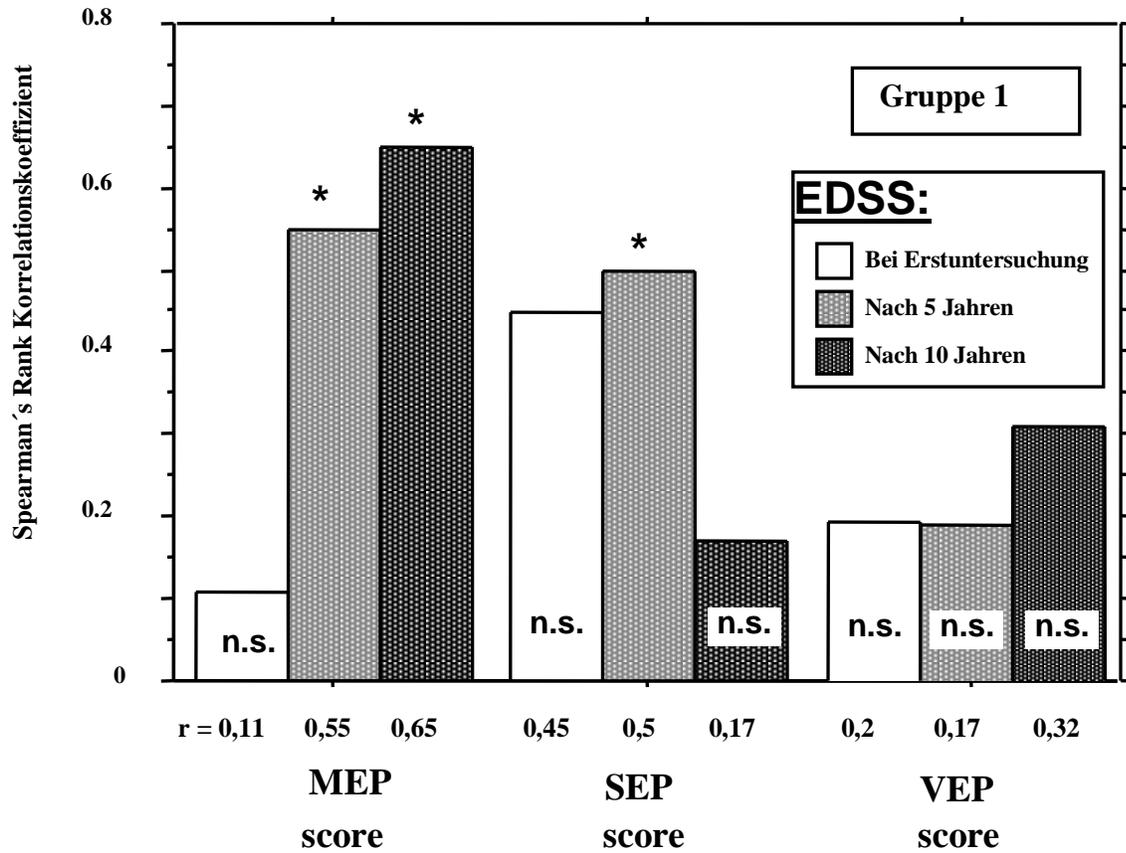


Dargestellt ist der Spearman's Rank Korrelationskoeffizient für die Beziehung des Basisscores der SEP zur EDSS nach fünf und nach zehn Jahren. * = $p < 0,003$

3.2.3 Basisscore der VEP

Der Basisscore der VEP war zu keinem Zeitpunkt weder mit der EDSS selbst noch mit der Veränderung der EDSS (Δ -EDSS) ($r = 0,13$ nach 5 Jahren, $r = 0,38$ nach 10 Jahren) signifikant assoziiert.

Abbildung 11: Korrelationen der drei Basisscores im Vergleich



Dargestellt sind die Basisscores der drei EP-Modalitäten im Vergleich. r = Spearman's Rank Korrelationskoeffizient. * = $p < 0,03$.

3.2.4 Kombination der Basisscores

Die Basisscores von zwei (MEP und SEP) beziehungsweise drei EPs (MEP, SEP und VEP) zum Zeitpunkt T0 wurden kombiniert und mit der EDSS bzw. der Δ -EDSS zu den Zeitpunkten T5 und T10 verglichen. Für die Gruppe 1 wurde wiederum eine signifikante Korrelation beider kombinierten Scores sowohl mit der EDSS nach 5 und nach 10 Jahren gefunden (Spearman Rank Korrelationskoeffizient von 0,5 bis 0,6 mit einem $p < 0,05$) als auch mit der Δ -EDSS nach 5 und nach 10 Jahren (zwischen 0,61 und 0,88, $p < 0,01$).

Für Gruppe 2 war lediglich die dreifache Kombination der Basisscores zu Beginn des Verlaufs mit der EDSS bei Erstuntersuchung ($r = 0,59$, $p < 0,05$) sowie nach 5 Jahren ($r = 0,51$, $p < 0,05$) assoziiert.

In der Gruppe 1 waren Δ -MEP ($r = 0,67$, $p < 0,05$) und Δ -SEP-Scores ($r = 0,8$, $p < 0,01$), die Veränderungen der EPs während des 5-Jahres-Intervalls anzeigten, auch in Kombination ($r = 0,88$, $p < 0,01$) signifikant mit den Veränderungen des EDSS-Scores während der gleichen Zeit assoziiert. Der Δ -VEP-Score zeigte keine signifikante Korrelation. Für die Kombination von Δ -VEP, -MEP und -SEP fand sich sowohl mit der EDSS nach 5 Jahren eine Korrelation nach Spearman ($r = 0,6$, $p < 0,02$) als auch mit der Δ -EDSS über 5 Jahre ($r = 0,78$, $p < 0,04$). Diese Korrelation war somit aber nicht enger als für die kombinierten MEP und SEP.

Δ -VEP kombiniert mit Δ -SEP ($r = 0,5$, $p < 0,03$) korrelierten mit der EDSS nach 5 Jahren, während Δ -SEP kombiniert mit -MEP mit der EDSS nach 10 Jahren assoziiert waren ($r = 0,6$, $p < 0,04$).

Auch hier ist wieder die zunehmende Bedeutung der MEP für den Behinderungsgrad nach mehr als 5 Jahren im Gegensatz zu den VEP und SEP zu erkennen. Nur durch Kombination mit den MEP gibt es eine Assoziation mit dem Behinderungsgrad nach 10 Jahren.

Weitere signifikante Korrelationen fanden sich in Gruppe 1 für den Δ -SEP-Score mit der Δ -EDSS über 5 Jahre: $p < 0,03$, $r = 0,8$, für den Δ -MEP-Score mit der Δ -EDSS über 5 Jahre: $p < 0,05$, $r = 0,67$, für den Kombinationsscore der Δ -VEP, Δ -MEP und Δ -SEP mit

der Δ -EDSS über 5 Jahre: $r = 0,8$, $p < 0,04$, für die Kombination von Δ -VEP und Δ -MEP mit der Δ -EDSS über 5 Jahre: $r = 0,7$, $p < 0,05$ und auch für die Kombination von Δ -SEP und Δ -MEP mit der Δ -EDSS über 5 Jahre : $r = 0,9$, $p < 0,01$.

Für Gruppe 2 konnte wiederum keine signifikante Korrelation zwischen dem Δ -EDSS-Score bzw. dem EDSS-Score und dem Δ -EP-Score in dem gleichen Fünf-Jahres-Intervall gezeigt werden.

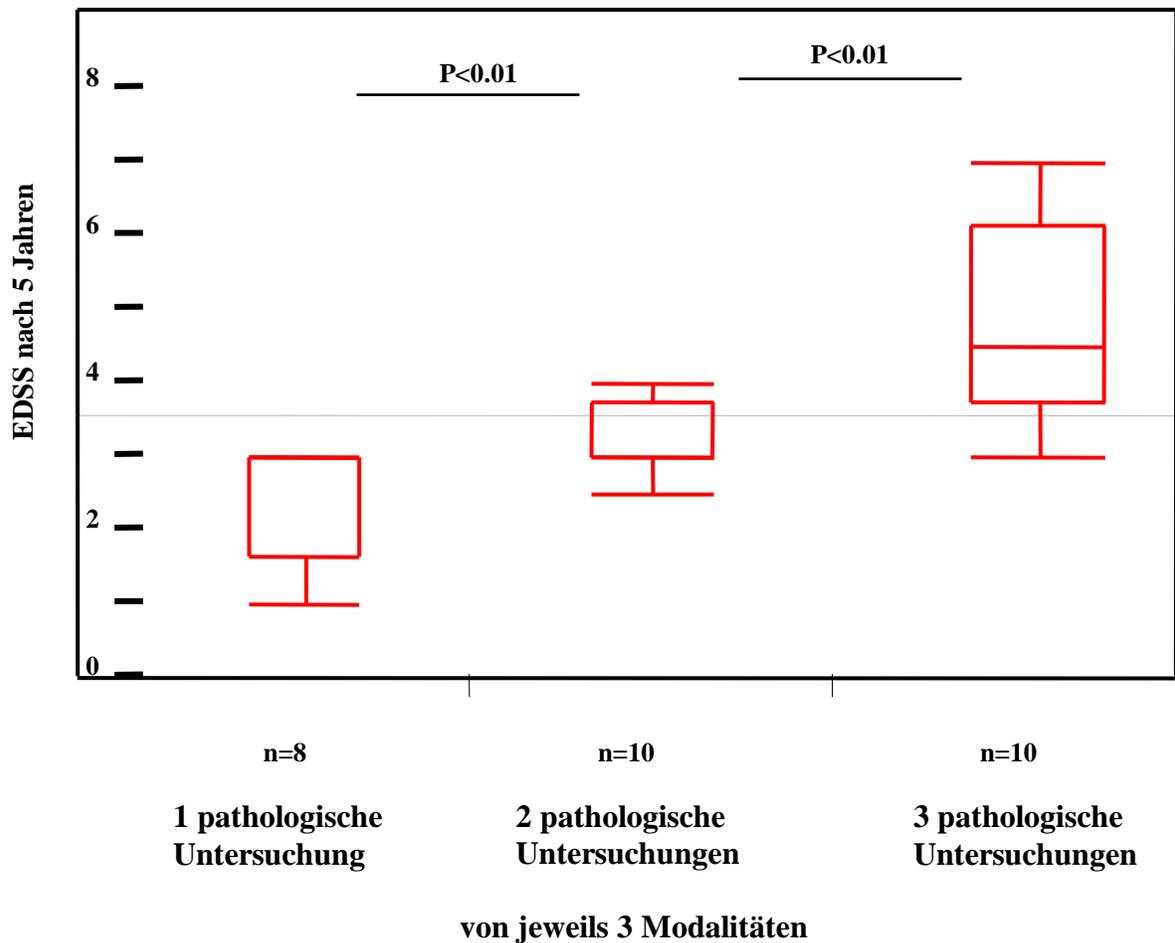
3.3 Evozierte Potenziale als mögliche Prädiktoren zukünftiger Krankheitsverläufe

3.3.1 Bedeutung der Anzahl an pathologischen Untersuchungen für den Behinderungsgrad

Die Teil-Gruppe 1_{EP3} besteht aus 28 Patienten, die zu Verlaufsbeginn alle drei für diese Arbeit bedeutenden EP-Modalitäten, also SEP, MEP und VEP, erhalten hatten. In dieser Gruppe war die Anzahl pathologischer EP-Modalitäten, also unabhängig von der Art der Einzeluntersuchung bzw. der einzelnen Parameter, Hinweis gebend für einen höheren Behinderungsgrad nach 5 Jahren.

Eine einzelne pathologische Untersuchung ging mit einer mittleren EDSS von 2,4 einher ($n = 8$). Bei zwei pathologischen Modalitäten lag die mittlere EDSS bei 3,5 ($n = 10$) und mit drei pathologischen Untersuchungen zu Beginn wurde eine mittlere EDSS von 4,8 berechnet ($n = 10$, jeweils $p < 0,01$).

Abbildung 12: Anzahl der pathologischen Untersuchungen in Beziehung zum klinischen Behinderungsgrad nach 5 Jahren in der Teil-Gruppe 1_{EP3}.



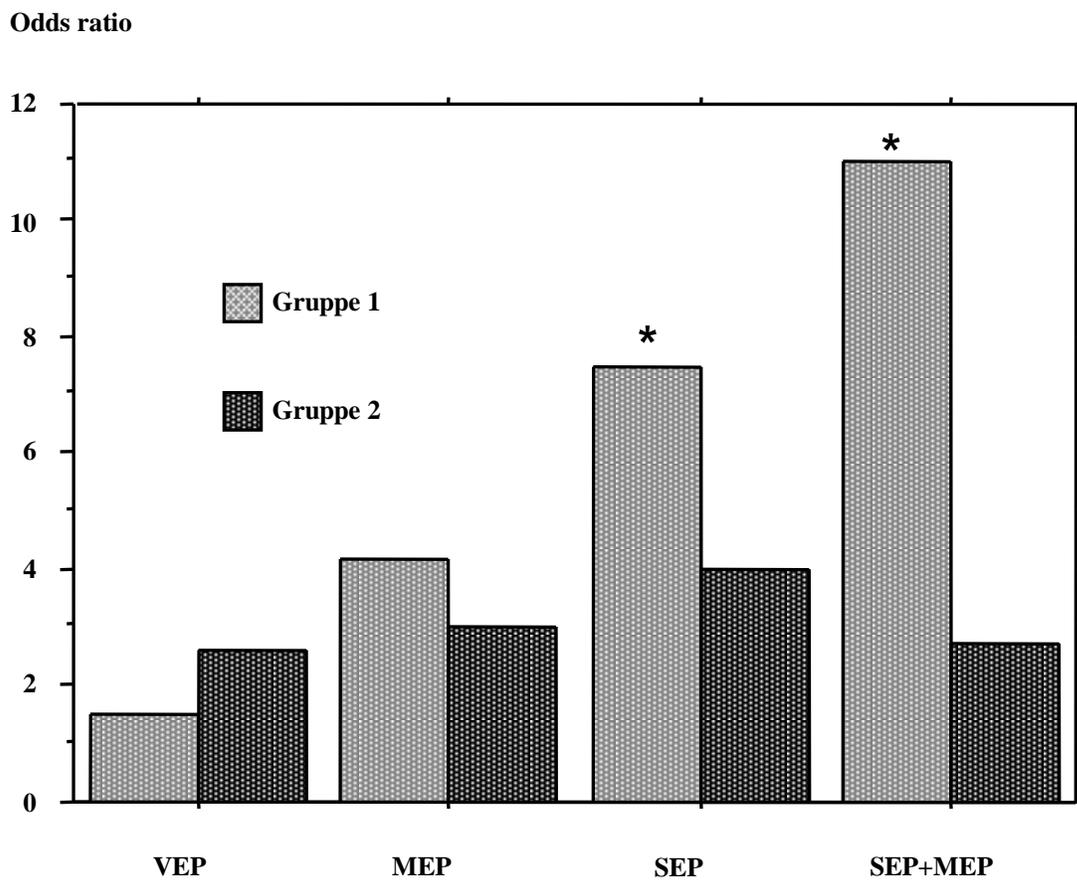
Dargestellt ist die Beziehung zwischen der Anzahl pathologischer EP-Modalitäten bei Erkrankungsbeginn und der Behinderung nach 5 Jahren in der Teil-Gruppe 1_{EP3}.

3.3.2 Odds ratio

Die Odds ratio ist ein Assoziationsmaß zweier Möglichkeiten und erlaubt Aussagen über deren Zusammenhänge. Ein Wert von 1 besagt, dass es keinen Zusammenhang gibt. Werte unter 1 findet man bei einer gegenläufigen zu der angenommenen Möglichkeit. Werte über 1 deuten auf einen umso größeren Zusammenhang hin, je größer die Odds ratio ist.

Die Kombination von pathologischen SEP und MEP zu Verlaufsbeginn in Gruppe 1 hat einen hohen richtungsweisenden Wert auf eine EDSS $\geq 3,5$ nach 5 Jahren (Odds ratio von 11; Abbildung 9). SEP-Pathologika alleine haben einen schwächeren prognostischen Wert (Odds ratio von 7,5, $p < 0,01$). VEP-Veränderungen (Odds ratio von 1,5) und MEP-Veränderungen (Odds ratio von 4,2) für sich alleine genommen sind ohne Vorhersagewert. Wie aus den vorstehend beschriebenen Ergebnissen fast zu erwarten, haben Häufigkeit und Schwere pathologischer EP-Befunde in Gruppe 2 keinen prädiktiven Wert für den Behinderungsgrad nach 5 Jahren. (Odds ratio < 4 , $p > 0,05$, Abbildung 9).

Abbildung 13: Odds ratios der pathologischen EP-Befunde bezogen auf den klinischen Behinderungsgrad nach 5 Jahren.



Dargestellt sind die Odds ratios der pathologischen EP-Befunde bezogen auf den klinischen Behinderungsgrad nach fünf Jahren. * = $p < 0,01$.

4. Diskussion

4.1 Verbindungen zwischen Evozierten Potenzialen und der EDSS

In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass pathologische evozierte Potenziale, die innerhalb von 2 Jahren nach Krankheitserstmanifestation einer MS aufgezeichnet wurden (Gruppe 1) mit höheren EDSS-Scores nach 5 bzw. 10 Jahren korrelieren, während im späteren Krankheitsverlauf gewonnene Basisuntersuchungen (Gruppe 2) keine solchen Assoziationen erkennen ließen. Die Untersuchung einzelner Komponenten evozierter Potenziale zeigte, dass verzögerte Latenzen der SEP des N. tibialis und verlängerte zentralmotorische Überleitungszeiten der MEP zum M. tibialis anterior auf den späteren Schweregrad der Behinderung hinweisen können. Die Kombination der Basisscores von MEP und SEP, die frühzeitig im Krankheitsverlauf (Gruppe 1) durchgeführt wurden, lieferte den deutlichsten Hinweis auf die Entwicklung der Behinderung nach 5 und nach 10 Jahren. In ähnlicher Weise korrelierte die Anzahl pathologischer Untersuchungsergebnisse zu Krankheitsbeginn mit der EDSS nach 5 Jahren.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit einer Studie von Fuhr et al. (2001), in der eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl pathologischer VEP- und MEP-Befunde und Verschlechterung der EDSS nach 2 Jahren in einer kleineren Kohorte von 30 Patienten gezeigt wurde (8).

O'Connor et al. entwickelten einen Abnormalitäts-Score der evozierten Potenziale, indem sie die Anzahl abnormer Testbefunde von 8 EP-Modalitäten zusammenzählten. Dieser Score korrelierte gut mit der EDSS zum gleichen Zeitpunkt, konnte aber keine EDSS-Progression über einen Zwei-Jahres-Zeitraum voraussagen (21).

Salle et al. beobachteten 1992 einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Veränderungen der EDSS und den Veränderungen von MEP unter sechstägiger Methylprednisolontherapie (27).

Diese früheren Studien belegen also Assoziationen zwischen der EDSS und den evozierten Potenzialen. Die jetzige Untersuchung bekräftigt dabei die aus der Studie von Fuhr (8) ableitbare Vermutung, dass frühzeitig durchgeführte Evozierte Potenziale hinweisgebend für den späteren Behinderungsgrad sein können.

4.2 Bedeutung des Untersuchungszeitpunktes für die Prognostizierbarkeit des individuellen Krankheitsverlaufes

Für diese Studie wurde eine Gruppeneinteilung nach dem zeitlichen Abstand der Erstuntersuchung von der MS-Erstmanifestation vorgenommen. In Gruppe 1 befanden sich nur Patienten, die evozierte Potenziale innerhalb von 2 Jahren nach Erstmanifestation klinischer Symptome erhalten hatten. Die Patienten in Gruppe 2 wurden später im Krankheitsverlauf zum ersten Mal elektrophysiologisch untersucht. Bei den anderen oben genannten Studien (8, 21, 27) ist nicht klar, wann genau im Verlauf der Erkrankung die Untersuchungen stattfanden.

Für Gruppe 1 in dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Basisscores von MEP und SEP signifikant mit dem EDSS-Score nach 5 Jahren und der Basisscore der MEP auch mit der EDSS nach 10 Jahren korrelieren. Die Kombination der abnormen MEP und SEP zu Verlaufsbeginn hatte den höchsten prädiktiven Wert für eine EDSS $\geq 3,5$ nach 5 Jahren mit einer Odds ratio von 11. SEP alleine hatten eine schwächere prognostische Bedeutung (Odds ratio 7,5).

Für die meisten EP-Parameter und Scores (Basisscore, Δ -EP-Score) konnte fast ausschließlich in Gruppe 1 eine Korrelation mit dem Behinderungsgrad und eine prädiktive

Bedeutung gefunden werden. In Gruppe 2 dagegen, wo die Krankheit bei der Erstvorstellung in unserer Klinik bereits länger als 2 Jahre fortgeschritten war, ließ sich diese Korrelation nur für einzelne Patienten nachweisen.

Analog zu den hier dargestellten eigenen EP-Befunden zeigten auch MRT-Studien, dass Veränderungen des Läsionsvolumens während der ersten 5 Jahre besser mit dem EDSS-Score nach 14 Jahren korrelieren als MRT-Veränderungen, die später auftraten (3). Daraus kann geschlossen werden, dass die Läsionsentwicklung während der frühen Krankheitsphase, wie sie im MRT dargestellt werden kann, einen wichtigen Einfluss auf die langfristige Behinderung durch die MS hat, ebenso wie es in der vorliegenden Untersuchung für die EPs festzustellen war.

Nicht unerwartet korrelierten die EP-Ergebnisse bei Erstuntersuchung in Gruppe 1 nicht mit der EDSS zum gleichen Zeitpunkt. Somit spiegeln EP in diesem frühen Stadium nicht repräsentativ die bereits bestehende Behinderung wieder. Ein solcher Befund wurde wiederholt auch für die MRT-Befundlast festgestellt (22, 28). Das Fehlen einer engen Beziehung zwischen abnormen EP-Befunden und MRT-Läsionslast auf der einen und dem klinischen EDSS-Score auf der anderen Seite hat mehrere denkbare Ursachen; die beiden wichtigsten sind die folgenden:

1.) Von ihrer Struktur her ergeben neurophysiologische Messungen ein Kontinuum von Zahlenwerten; auch die MRT-Befunde bestehen aus einer kontinuierlichen Reihe zählbarer Entzündungsherde. Hingegen stellt der EDSS-Score ein diskontinuierliches Maß einzelner unterschiedlich gewichteter Defizite dar. Insofern ist nicht mit einer engen Korrelation zwischen diesen Parametern zu rechnen.

2.) Bei der MS tritt eine beträchtliche Zahl klinisch stummer Läsionen auf. Dies ist besonders der Fall, wenn die Entmarkungsherde in den frontalen Hirnregionen gelegen sind, aus denen keine motorischen oder sensiblen Defizite resultieren; in diesen Fällen ist das MRT empfindlicher als der klinische Befund (22, 28). Hinsichtlich der neurophysiologischen Befunde kommen häufig Leitungsverzögerungen vor, denen aber kein Defizit entspricht, denn alleinige Leitungsverzögerung bedingt keine Funktionsstörungen; diese stellen sich erst im Stadium der axonalen Schädigung ein.

Sowohl MRT als auch die EPs können also klinisch stumme Läsionen anzeigen, die sich noch nicht als Symptome oder Befunde manifestieren und somit auch mit der EDSS nicht erfasst werden können (4, 11, 15).

Die Gesamtsumme der klinisch stummen Läsionen, die von Evozierten Potenzialen aufgezeigt werden, wurde auf ca. 50 % geschätzt (15), in einer detaillierteren Studie 42 % für VEP und 51 % für SEP (4). Die Möglichkeit, mit Evozierten Potenzialen klinisch stumme Läsionen in frühen Krankheitsstadien aufzudecken, ist ein wichtiges Argument für die frühe Durchführung von EP-Untersuchungen bei Patienten mit Multipler Sklerose, um den aktuellen Zustand und auch den individuellen Krankheitsverlauf komplementär zur klinischen Untersuchung einschätzen zu können.

4.3 Klinische Relevanz der Evozierten Potenziale

Während eine Studie zur Rolle einzelner EPs als Verlaufsparameter bei MS-Erkrankten lediglich eine Korrelation zur aktuellen EDSS fand, aber keine Verbindung zur späteren Behinderung herstellen konnte (22), zeigten andere eine mäßige Korrelation und Prädiktion von klinischen Veränderungen, z.B. der Therapie mit Azathioprin in Kombination mit Methylprednisolon (20) oder mit Methylprednisolon alleine (27).

Die vorliegende Untersuchung spricht für die diagnostische Anwendung mehrerer, also multimodaler EPs; diese erhöhen die Sicherheit der Aussage. Dies ist leicht verständlich, da durch die Untersuchung mehrerer Funktionskreise eine umfassendere Beschreibung der Defizite möglich ist. Die Kombination von EPs wurde entsprechend auch in anderen Studien vorgeschlagen (8, 22).

Obwohl die Retrobulbärneuritis eine häufige und frühe Manifestation der MS ist und die Sehbahn weite Teile des Gehirns durchläuft, in denen Entzündungsherde typischerweise liegen, zeigte der VEP-Score zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation mit der EDSS. Dies lässt den Schluss zu, dass VEP für die frühzeitige Diagnosestellung ein

sensitives Hilfsmittel darstellen und daher auch zu Recht in die neuen Diagnosekriterien der MS eingeschlossen wurden (11, 16). Im Verlauf lassen sich jedoch den Ergebnissen der vorliegenden Studie nach keine prognostischen Schlüsse auf den späteren Behinderungsgrad ziehen, offenkundig weil nicht die visuellen Defizite, sondern andere Läsionen den Behinderungsgrad dieser Erkrankung bestimmen.

Der Befund, dass die Wertigkeit der MEP im Krankheitsverlauf im Gegensatz zu der von SEP für die spätere EDSS zunimmt (der jeweilige Korrelationskoeffizient der MEP steigt, bzw. der SEP sinkt) ist wahrscheinlich auf die Definition der EDSS-Skalenwerte zurückzuführen, da die motorische Funktionen in höheren Behinderungsstadien überproportional hoch bewertet werden (13).

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven Untersuchung zur prognostischen Bedeutung von evozierten Potenzialen sollten noch in einer prospektiven Untersuchung untermauert werden.

5. Zusammenfassung

1. Das klinische Erscheinungsbild der Multiplen Sklerose ist ungewöhnlich vielfältig; entsprechend sind der Verlauf und somit auch die Prognose sehr unterschiedlich.

Die Multiple Sklerose ist eine ätiologisch bisher nicht abschließend erklärte entzündliche, demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems. In Abhängigkeit von der zeitlichen und örtlichen Dissemination, mit der die Entzündungsherde auftreten, variieren die Symptomatik und der Verlauf der Erkrankung stark. So können alle Funktionssysteme wie Motorik, Sensibilität, Koordination, Visus, Hirnnerven, autonomes Nervensystem und Psyche in unterschiedlicher Ausprägung betroffen sein. Hinzu kommt noch das interindividuell und intraindividuell wechselnde Ausmaß der Symptomremission.

Diese vielfältigen Variationen machen es schwierig, die individuelle Prognose zu bestimmen.

2. Wegen der rein prophylaktischen Therapiemöglichkeiten der MS ist eine verlässliche Prognosebeurteilung sehr wichtig.

Da es bisher keine kurative Therapie für die MS gibt, ist es üblich, mit Immunmodulation und Immunsuppression die drohenden Schübe zu verhindern oder wenigstens abzuschwächen, da sie mit dem späteren Behinderungsgrad korreliert sind. Die prophylaktisch verwendeten Medikamente und Verfahren sollten möglichst an die individuelle Krankheitsschwere und den Verlauf adaptiert sein, dabei ausreichend effektiv, ohne unverträgliche Risiken einzugehen. Während man in früheren Jahren das Konzept einer Eskalationstherapie verfolgte, bei der die zunehmenden neurologischen Defizite ein zunehmendes immunsuppressives Behandlungsrisiko rechtfertigte, erfordern die modernen

immunmodulierenden Therapien ein frühzeitiges therapeutisches Eingreifen schon bei den ersten Krankheitszeichen i. S. eines „clinical isolated symptome (CIS)“. Auch diese Behandlung ist nebenwirkungsbehaftet. Daher ist es zunehmend wichtig, den späteren Behinderungsgrad frühzeitig einschätzen zu können.

3. Es besteht zwar kein Zusammenhang zwischen den EP-Befunden mit der Behinderung (erfasst mittels EDSS) bei Erstuntersuchung, aber die früh erhobenen Befunde sind prognostisch wegweisend.

Die Patienten wurden retroselektiv ermittelt und in 2 Gruppen geteilt, von denen die erste Gruppe früh (innerhalb von 2 Jahren nach Erstmanifestation) und die zweite Gruppe später erstuntersucht und nach 5 bzw. 10 Jahren im Krankheitsverlauf erneut neurologisch untersucht wurde. Im Frühstadium der MS konnte ein prospektiver Zusammenhang zwischen den Evozierten Potenzialen und dem Ausmaß der klinischen Behinderung (ermittelt mit Hilfe des EDSS) für SEP und MEP gesichert werden. Bei Erstuntersuchung im späteren Krankheitsverlauf (Gruppe 2) wiesen nur einzelne Patienten Entsprechungen von EP-Befunden mit der zukünftiger EDSS auf.

4. Bestimmte Einzelparameter von SEP, MEP und VEP haben eine signifikante Beziehung mit der EDSS nach 5 bzw. 10 Jahren Krankheitsverlauf.

Bei den Einzelparametern in der früh untersuchten Gruppe ergab sich eine signifikante Beziehung der SEP-Latenzen des N. tibialis und der zentralen motorischen Leitungszeit zum M. tibialis anterior jeweils mit der EDSS nach 5 Jahren und bei der Latenzdifferenz der VEP mit der EDSS nach 10 Jahren.

5. Die Basisscores der SEP und MEP korrelieren einzeln und auch in Kombination mit der späteren EDSS bzw. deren Veränderung.

Während der Basisscore der SEP mit der EDSS nur nach 5 Jahren, der Score der MEP mit der EDSS (und mit der Δ -EDSS) jedoch nach bzw. über 5 und nach 10 Jahren korrelieren, ergibt die gemeinsame Bewertung der Kombination SEP/MEP sowie SEP/MEP/VEP eine gute Korrelation mit der EDSS sowohl nach 5 als auch nach 10 Jahren. Die Bewertung multimodaler EPs ergibt also im Verlauf der Erkrankung ein durchgehend verlässliches Bild der Krankheitsschwere.

6. Die Anzahl pathologischer Untersuchungsergebnisse ist ebenfalls von prognostischer Bedeutung. SEP und die Kombination SEP/MEP haben hohe Odds ratios.

Zudem hat bei multimodaler Untersuchung die Anzahl pathologischer Untersuchungsergebnisse eine signifikante prognostische Bedeutung, wobei ausweislich der Odds ratios vor allem die SEP und die Kombination SEP/MEP hohe Assoziationen zum späteren Verlauf haben.

7. Es gibt eine prognostische Bedeutung der evozierten Potentiale für den späteren Behinderungsgrad und diese kann bei Therapieentscheidungen hilfreich sein.

In Zusammenschau der Befunde haben die Untersuchungsergebnisse multimodaler EPs in frühen Krankheitsstadien der MS eine prognostische Bedeutung für den späteren Krankheitsverlauf. Zusammen mit den klinischen Daten (aktueller klinischer Status, Schubhäufigkeit) und Magnetresonanz-Bildgebung (Läsionslast, Gadolinium-anreichernde Herde) ist die multimodale EP-Untersuchung eine günstige und zuverlässige Methode, die eine zunehmend wichtige Hilfestellung bei Entscheidungen über immunmodulatorische oder –suppressive Therapie im frühen Krankheitsverlauf gibt..

6. Literaturverzeichnis

1. Aminoff M.: Electrodiagnosis in clinical neurology, 4th Edition, Churchill Livingstone, New York, 1999, 558 - 567.
2. Beer S, Rosler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 152-159.
3. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. N Engl J Med 2002; 346: 158-164.
4. Chiappa KH. Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. Neurology 1980; 30: 110-123.
5. Deuschl G, Eisen A. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: Guidelines of the International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1999; 52 (Supplement)
6. Berlit P, Deuschl G et al. Multiple Sklerose. Diener, H.C., Putzki, N: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. überarb. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008; 364 - 383.
7. Flachenecker P, Rieckmann P. Early intervention in multiple sclerosis : better outcomes for patients and society? Drugs 2003; 63: 1525-1533.

8. Fuhr P, Borggrefe-Chappuis A, Schindler C, Kappos L. Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis. *Brain* 2001; 124: 2162-2168.
9. Gold R, Rieckmann P.: Pathogenese und Therapie der Multiplen Sklerose, 2. Auflage, UNI-MED Verlag, Bremen, 2000; 11-21; 40-57.
10. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720-1725.
11. Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci* 1988; 83: 191-210.
12. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. II. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989; 112: 1419-1428.
13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
14. Lowitzsch K, Hopf H-Chr, Buchner H, Claus D. et al.: Das EP-Buch, Thieme-Verlag, Stuttgart, 2000; 47-64; 132-142; 197-202.
15. Matthews WB, Wattam-Bell JR, Pountney E. Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 303-307.

16. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-127.
17. Meyer BU, Britton TC, Benecke R, Bischoff C, Machetanz J, Conrad B. Motor responses evoked by magnetic brain stimulation in psychogenic limb weakness: diagnostic value and limitations. *J Neurol* 1992; 239: 251-255.
18. Misulis K, Fakhoury T: Spehlmann's evoked potential primer, 3rd ed., Butterworth Heinemann, Boston, 2001; 3-23; 83-89.
19. Miura T, Sonoo M,, Shimizu T. Establishment of standard values for the latency, interval and amplitude parameters of tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1367-1378.
20. Nuwer MR, Packwood JW, Myers LW, Ellison GW. Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 1987; 37: 1754-1761.
21. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis. An overview. *Neurology* 2002; 59: 1-33.
22. O'Connor P, Marchetti P, Lee L, Perera M. Evoked potential abnormality scores are a useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 404-407.
23. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495-503.

24. Pette M, Eulitz M. Das Multiple-Sklerose-Dokumentationssystem MSDS. Nervenarzt 2002; 73: 144-148.
25. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, Mac Donald WI, Davis FA, Ebers GC et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983; 13: 227-231.
26. Reiners K: Arbeitsmappe Klinisch-Neurophysiologisches Seminar, 4. Aufl., Würzburg, 1998
27. Salle JY, Hugon J, Tabaraud F, Boulesteix JM, Vallat JM, Dumas M, et al. Improvement in motor evoked potentials and clinical course post-steroid therapy in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1992; 108: 184-188.
28. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 1998; 43: 79-87.
29. Stöhr M., Dichgans J., Büttner U., Hess C: Evozierte Potentiale, Springer Verlag, 4.Auflage, Heidelberg, 2005; (2) 47; (8) 257; (3) 560..
30. Wiendl H, Kieseier BC, Gold R, Hohlfeld R, Bendszus M, Hartung HP: Multiple Sklerose – Revision der neuen McDonald-Diagnosekriterien. Nervenarzt 2006; 77: 1235-1245

7. Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

7.1 Abbildungen:

- Abbildung 1:* Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstmanifestation der Erkrankung
- Abbildung 2:* Entwicklung der EDSS während des Untersuchungszeitraumes
- Abbildung 3:* Ableitung der SEP
- Abbildung 4:* Ableitung der MEP
- Abbildung 5:* Ableitung der VEP
- Abbildung 6:* Vierfeldertafel, χ^2 -Test, Beziehungen der Latenzen der SEP bei Erstuntersuchung mit der EDSS nach 5 Jahren, n= 32, Gruppe 1
- Abbildung 7:* Vierfeldertafel, χ^2 -Test, Beziehung zwischen zentraler motorischer Überleitungszeit der MEP mit der EDSS nach 5 Jahren, Gruppe 1
- Abbildung 8:* Vierfeldertafel, χ^2 -Test. Beziehung zwischen interokulärer Differenz der Latenzen bei Erstuntersuchung und der EDSS nach 10 Jahren.
- Abbildung 9:* Basisscore der SEP vom N.tibialis in Gruppe 1 in Beziehung zur EDSS nach 5 und nach 10 Jahren.
- Abbildung 10:* Basisscore der MEP in Beziehung zur EDSS nach 5 Jahren und nach 10 Jahren in Gruppe 1.

Abbildung 11: Korrelationen der drei Basisscores im Vergleich

Abbildung 12: Anzahl der pathologischen Untersuchungen in Beziehung mit dem klinischen Behinderungsgrad nach 5 Jahren in der Teil-Gruppe_{1EP3}.

Abbildung 13: Odds ratios der pathologischen EP-Befunde bezogen auf den klinischen Behinderungsgrad nach 5 Jahren.

7.2 Tabellen

Tabelle 1: Überarbeitete Diagnosekriterien für eine „sichere“ Multiplen Sklerose nach McDonald

Tabelle 2: Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen

Tabelle 3: Demographische Daten der Patienten und Gruppeneinteilung

Tabelle 4: Normwerte

Tabelle 5: Anzahl der pathologischen Befunde

8. Anlage

Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke et al. (13) zur Beurteilung des Grades der MS-bedingten Behinderung

Acht Funktionssysteme (FS; Motorik, Koordination, Hirnnerven, Sensibilität, Blase und Mastdarm, Visus, Kognition und andere Funktionen) werden mit graduellen Abstufungen wie angegeben bewertet. Die allgemeinen Beschreibungen sind wie folgt: EDSS-Grad 0 = normal, Grad 1 = abnorme Zeichen ohne Behinderung, Grad 2 = leichte Beeinträchtigung, Grad 3-6 = mäßige bis schwere Behinderung. Bei Einschränkung der Gehfähigkeit liegt die EDSS mindestens bei 4.

- 0 Normale neurologische Untersuchung (alle FS Grad 0)

- 1,0 Keine Behinderung, minimale Zeichen in einem FS (Grad 1)

- 1,5 Keine Behinderung, minimale Zeichen in mehr als einem FS (Grad 1)

- 2,0 Minimale Behinderung in einem FS (ein FS Grad 2, übrige 0 oder 1)

- 2,5 Minimale Behinderung in zwei FS (zwei FS Grad 2, übrige 0 oder 1)

- 3,0 Mäßige Behinderung in einem FS (ein FS Grad 3, übrige 0 oder 1) oder leichte Behinderung in drei oder 4 FS Grad 2, (übrige 0 oder 1) bei uneingeschränkter Gehfähigkeit

- 3,5 Volle Gehfähigkeit, aber mäßige Behinderung in einem FS (Grad 3) und ein oder zwei FS Grad 2; oder zwei FS Grad 3; oder fünf FS Grad 2 (übrige 0 oder 1)

- 4,0 Volle Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel, selbständig, etwa 12 Stunden am Tag auf trotz relativ schwerer Behinderung mit einem FS Grad 4 (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade, die vorhergehende Stufen übersteigen. Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für 500 m.
- 4,5 Volle Gehfähigkeit ohne Hilfsmittel, die meiste Zeit des Tages auf, Vollzeit arbeitsfähig, aber evtl. mit geringer Einschränkung oder Hilfe, relativ schwere Behinderung mit einem FS Grad 4 (übrige 0 oder 1) oder Kombinationen geringerer Schweregrade. Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für ca. 300 m.
- 5,0 Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 200 m; Behinderung schwer genug, um tägliche Aktivitäten zu beeinträchtigen, (üblicherweise ein FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombinationen geringerer Schweregrade, die Stufe 4 überschreiten).
- 5,5 Gehfähig ohne Hilfe oder Pause für etwa 100 m; Behinderung schwer genug, um volle tägliche Aktivitäten zu verhindern. (Üblicherweise FS Grad 5, übrige 0 oder 1; oder Kombinationen geringerer Schweregrade, die Stufe 4 überschreiten).
- 6,0 Intermittierende oder einseitige Gehhilfe nötig, um 100 m weit zu gehen. (Üblicherweise mehr als zwei FS Grad 3+).
- 6,5 Konstante beidseitige Gehhilfe nötig, um ca. 20 m zu gehen. (Üblicherweise mehr als zwei FS Grad 3+).
- 7,0 Unfähig, auch mit Hilfe mehr als 5 m zurückzulegen, weitgehend auf den Rollstuhl angewiesen; Transfer und Fortbewegung im Rollstuhl alleine, circa 12 Stunden am Tag auf. (Üblicherweise Kombinationen mit mehr als einem FS Grad 4+; sehr selten motorisches FS Grad 5 allein).

- 7,5 Unfähig, mehr als ein paar Schritte zu gehen, an den Rollstuhl gebunden; benötigt Hilfe beim Transfer, fährt selbst, kann aber nicht den ganzen Tag in normalem Rollstuhl sitzen und benötigt evtl. Elektrorollstuhl. (Üblicherweise Kombinationen mit mehr als einem FS Grad 4+.)
- 8,0 Weitgehend auf Bett oder Stuhl beschränkt, kann aber einen Großteil des Tages auf sein, besitzt noch viele Funktionen zur Körperpflege sowie weitgehend gebrauchsfähige Arme. (Üblicherweise Kombinationen mit FS Grad 4+ in mehreren Systemen)
- 8,5 Die meiste Zeit des Tages ans Bett gebunden; einige Funktionen der Arme und der Körperpflege erhalten. (Üblicherweise Kombinationen mit FS Grad 4+ in mehreren Systemen)
- 9.0 Hilflöser, bettlägeriger Patient; kann kommunizieren und essen.
- 9,5 Vollkommen hilfloser, bettlägeriger Patient; unfähig, zu kommunizieren oder zu essen bzw. schlucken.
- 10 Tod in Folge der MS.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Reiners für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung und die prompte Hilfe bei allen Fragen bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. K.-V. Toyka danke ich für Erlaubnis, an der Neurologischen Klinik diese Arbeit durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. B. Kallmann für die zuverlässige und lebenswürdige Betreuung und Unterstützung in allen Abschnitten der Durchführung der Arbeit.

Den Mitarbeitern des Elektrophysiologie-Labors danke ich für die nette und hilfsbereite Praxis-Einführung. Dem damaligen MS-Forschungsteam unter der Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Rieckmann danke ich für die freundliche Aufnahme.

Und natürlich gilt mein herzlicher Dank meinen Eltern Cäcilia und Ludwig Büttner, meinem Mann Thomas und meinen Kindern Aaron und Johanna, die mich mit sehr viel Unterstützung und Verständnis bei dieser Arbeit begleitet haben. Danke auch meiner „Großfamilie“, allen voran meinen beiden Schwestern Elli Mahler und Karin Dietrich, sowie meinen Freunden für hilfsbereite und liebevolle Begleitung auf meinem Lebensweg und bei dieser Arbeit.